Aus dem
Pathologischen Institut der Universität Marburg
(Direktor: Professor Dr. M. Versé.)

Ueber die Folgen des Steinverschlusses in Bauch- und Mundspeicheldrüsen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe einer Hohen Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität zu Marburg.

Vorgelegt von

Fritz Schmitt

approb. Arzt aus Wiesbaden.

MARBURG
1927.

Julius Schröder, Kirchhain (Bezirk Cassel).

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät
zu Marburg
am 23. September 1927.

Referent: Professor Dr. M. Versé.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Eine Sekretstauung in einer Drüse beruht auf einem Widerstand in den Drüsenausführungsgängen. Als Ursache dieses Widerstandes kann eine Entzündung in der Umgebung der Sekretkanäle oder der Kanäle selbst, ein Druck von außen durch Tumoren, eine Ausfüllung des Lumens durch Konkremente und dergl. in Frage kommen. In solchen Fällen stellt sich meist, zumal bei völligem Verschluß, eine Verödung des Drüsenparenchyms ein. Die zur Untätigkeit verurteilten Epithelien gehen zugrunde, während es durch die einsetzende Bindegewebswucherung unter den Zeichen einer chronischen Entzündung zur Sklerosierung des Organs kommt; erhebliche Erweiterung der Gänge, ja sogar Cystenbildung sind die Folgen der Sekretstauung; auch kann das stagnierende Sekret unter dem Einfluß von Bakterien zu Eiterungen und Abszessen führen. Dergleichen Veränderungen bewirken, wie schon oben erwähnt, auch Steine in den Ausführungsgängen. Ihre Entstehung im wesentlichen einer Stauung oder einer Entzündung bei engen Ausführungsgängen verdankend, finden wir sie fast in allen drüsigen Organen, am weitaus häufigsten als Gallensteine in der Gallenblase. Drei Fälle von Steinbildungen in Speicheldrüsen (davon zwei im Pankreas, einer in der Glandula submaxillaris), die in letzter Zeit im Pathologischen Institut Marburg zur Beobachtung kamen, geben Veranlassung, auf die durch den Steinverschluß bewirkten Parenchymveränderungen in diesen Organen näher einzugehen.

Da sich im Pankreas zwei Gewebsarten vorfinden, das Acinusgewebe und die Langerhans'schen Inseln, und außerdem dem Pankreas neben der äußeren Sekretion auch die Regulierung des Kohlehydratstoffwechsels zukommt, so ist eine Darlegung der anatomischen Stellung der beiden Drüsenbestandteile zueinander und ihrer Funktion im Hinblick auf die Beurteilung und Verwertung der zu erwartenden Parenchymveränderungen wohl erforderlich.

Als Langerhans im Jahre 1869 zum erstenmale den Bau der später nach ihm benannten Zellgruppen im menschlichen Pankreas mit großer Genauigkeit beschrieb, vermutete er eine gewisse Zugehörigkeit derselben zum Nervensystem. Spätere Autoren brachten sie in Beziehung zum Lymphsystem und sahen in ihnen lymphoide Zellen, denen als Follikel eine besondere Funktion nicht zukäme. Als jedoch v. Mering und Minkowski 1889 durch ihre berühmten Exstirpationsversuche gezeigt hatten, daß Pankreasexstirpation beim Hunde einen rasch tödlich verlaufenden Symtomenkomplex zur Folge hat, welcher dem des menschlichen Diabetes mellitus gleichzusetzen ist, änderten sich die Anschauungen über die Bedeutung der Langerhans'schen

Inseln *) grundlegend: Den Inseln wurde jetzt die Aufgabe der Regelung des Zuckerstoffwechsels zugeteilt, die Inseln wurden als Ort der Hormonbildung angesehen, und pathologische Veränderungen der Inseln wurden in pathogenetische Beziehung zum Diabetes gebracht. Andere Autoren jedoch wollten die selbständige Stellung der Inseln nicht anerkennen, nur Erkrankung des ganzen Pankreasgewebes erzeuge Diabetes. Wir können also unter den geltenden Anschauungen zwei Hauptrichtungen unterscheiden: 1) die Anhänger der sog. Inseltheorie: Für diese sind die Inseln vollkommen selbständige Gebilde. Nur dem Umstand, daß sie entwicklungsgeschichtlich dem gleichen Gangepithel entstammen, verdanken sie es, daß sie im Pankreas verstreut liegen; im übrigen haben sie mit dem Acinusgewebe nichts zu tun; sie regenerieren sich aus sich selbst oder aus den Gangepithelien. Die Inseln allein haben die innere Sekretion inne, es bilden also Veränderungen der Inseln die anatomische Grundlage des Diabetes. Für diese Ansicht setzten sich besonders ein: Diamare, Sauerbeck, Ssobolew, Heiberg und vor allem Weichselbaum und seine zahlreichen Schüler. 2) Die Gegner der sog. Inseltheorie leugnen die selbständige Stellung der L. I. Sie halten die Inseln nur für eine besondere Erscheinungsform des sezernierenden Parenchyms. Für die Hormonbildung kommen das Parenchym und die Inseln in Betracht und nur eine Erkrankung dieser beiden Teile der Drüse bildet die pathologisch-anatomische Grundlage des Diabetes. So hielt Marchand die Inseln für „Gebilde von wechselndem Bestand und großer Wandelbarkeit." Nach seinem Schüler Karakascheff sind die Inseln Vorstufen der Entwicklung des Drüsenparenchyms und im späteren Leben unvollkommenes Reservematerial der sezernierenden Drüse. v. Hansemann und K. Koch sahen in den Inseln nichts anderes als funktionsuntüchtiges, nicht sezernierendes Parenchym. Herxheimer wandte sich vor allem gegen die grundsätzliche Verschiedenheit von Drüsenacini und Inseln, er behauptet: „Allen Pankreaszellen wohnt neben der äußeren auch eine innere Funktion inne. Aus dem Parenchym bilden sich die Inseln, diese verlieren den Anschluß an die äußere Sekretion, die innere bildet sich dafür stärker aus. Diabetes tritt bei Funktionsausfall ein, der sowohl den einen wie den anderen Bestandteil der Drüse oder beide betreffen kann." Auch Fahr ist der Meinung, daß das Parenchym zusammen mit den Inseln die Regulierung des Zuckerstoffwechsels besorgt; für ihn sind die Inseln veränderliche, aus dem Parenchym hervorgehende Bildungen. Schließlich erkennt auch Seyfarth die Selbständigkeit der Inseln nicht an, er hält sie vielmehr nur für eine besondere Erscheinungsform des sezernierenden Parenchyms. „Es sind die Brennpunkte, von denen im fötalen wie auch im postfötalen Leben der allergrößte Teil des eigentlichen Drüsenparenchyms seinen Ausgang nimmt." Es ist deshalb nicht unwesentlich, auf die entwicklungsgeschichtlichen und vor

*) Zur Vereinfachung bedeutet im folgenden: L. I. = Langerhans'sche Inseln.

allem experimentellen Untersuchungen näher einzugehen, die zur Klärung der Streitfrage der alleinigen inneren Sekretion der L. I. unternommen wurden.

Wie aus den Untersuchungen von Pearce, Küster, Weichselbaum, Kyrle, Seyfarth u. a. hervorgeht, entwickeln sich die Inseln stets aus primären Pankreasgängen. Etwa in der 10.—11. Schwangerschaftswoche treten umschriebene Wucherungen der Gangepithelien auf, die sich allmählich zu Knospen und Zapfen entwickeln. Diese Gangsproßen wachsen nun sehr stark in die Länge, wobei sie sich jedoch umbiegen, spiralig aufrollen und schließlich zusammenknäueln. Sie bilden so die Inseln, die also ein auf einen möglichst engen Raum beschränktes Gangstück darstellen. Die reichlichen Kapillaren verlassen die Gangstücke bei der Umbildung in Inseln nicht, sodaß dadurch der Blutreichtum der Inseln erklärt wird; diese unmittelbare Nachbarschaft zwischen Kapillaren und Inselschleifen kommt der Anschauung der inneren Sekretion der L. J. zugute. Recht bald kommt es dann zur Durchtrennung des unmittelbaren Zusammenhanges der Inseln mit den Ausführungsgängen. Die Inseln wachsen infolge Vermehrung der Zellen durch direkte Teilung, vor allem der im Zentrum gelegenen großen Inselzellen, weiter aus. So finden wir bei Föten im 4. Embryonalmonat sehr zahlreiche Inseln von erheblichem Umfang, mitunter größere als wir beim Erwachsenen gewöhnlich sehen. Etwa im 5. Embryonalmonat können wir deutlich beobachten, daß die Inseln anfangen, sich weiter in sezernierendes Gewebe, in Tubuli, zu differenzieren. Die Umbildung der Drüsenacini aus Inseln erfolgt von den peripheren Zellreihen der Inseln aus. Diese Zellen nehmen Form und Anordnung von Tubuluszellen an und zeigen bald in ihrem Protoplasma auch Zymogengranula. Durch fortgesetzte Umwandlung und Weiterentwicklung der Tubuluszellen entstehen die Drüsenacini, in deren Mitte dann, kranzförmig umgeben von den Tubuli, stets eine L. J. gefunden wird. Aus den peripheren Inselzellschleifen bilden sich also die Drüsenacini; andererseits machten Seyfarth, Weichselbaum und Kyrle auf die während des ganzen Kindesalters und auch im Pankreas Erwachsener zu beobachtenden Neubildungen von L. J. aus den kleinen Ausführungsgängen aufmerksam. Mehrfach (Sauerbeck, Wilms, Heiberg, Seyfarth) wurde festgestellt, daß die Zahl der L. J. bei Embryonen und kleinen Kindern bedeutend größer (etwa das drei- bis fünffache) ist als beim Erwachsenen. Seyfarth gibt hierzu folgende Erklärung: „Der Inselreichtum während der Entwicklung des Pankreas bestätigt den Satz: Die L. J. wandeln sich in Drüsenacini um. Sie sind gewissermaßen die Vorstufen des eigentlichen sekretorischen Drüsenparenchyms. Dafür spricht vor allem die Beobachtung, daß wir zu der Zeit die größte Zahl von L. J. im fötalen Pankreas finden, wo die Umwandlung der ersten Inseln noch nicht vollkommen vollendet ist, wo wir diese also noch als kleine Zellhaufen von einem breiten Kranz neugebildeter Tubuli umgeben sehen. Gleichzeitig sehen wir aber auch neue Inseln in allen Stadien der Entwicklung

aus den Knospen der Drüsengänge. Von diesem Zeitpunkt an nimmt die Zahl der L. J. durch ihre völlige Umwandlung in Drüsenacini ständig ab, während die Entwicklung neuer Inseln in der postfötalen Zeit zuerst wohl gleich bleibt und dann etwas abnimmt, ohne jedoch völlig aufzuhören. Eine Neubildung von Inseln aus den Ausführungsgängen findet während des ganzen Lebens je nach Bedarf statt.“ Parallel mit dem Inselreichtum verläuft auch die Größenzunahme der Inseln; besonders um die zweite Hälfte der Fötalzeit vergrößern sich die Inseln durch ständige Teilung: Man sieht dann ganz erstaunlich große Zellhaufen; schon wenige Wochen später sind die Inseln bereits erheblich kleiner geworden. Aus den Arbeiten Störks, Karakascheffs u. a. entnehmen wir die Ergebnisse der Pankreasuntersuchungen bei syphilitischen Föten: Durch die frühzeitige Einwanderung der Spirochäten erfolgt eine reichliche Bindegewebswucherung, die eine Entwicklungshemmung und Reifungsverzögerung bedingt. Setzt die Neubildung des mesodermalen Gewebes des Organs in sehr früher Zeit und besonders stark ein, so kommt es wohl zur völligen Ausdifferenzierung der Inseln. Es findet jedoch keine weitere Umbildung derselben in Tubuli statt, weil die Inseln von einer festen bindegewebigen Masse umgeben sind, welche offenbar die weitere Umbildung verhindert. So lassen sich die Befunde bei kongenital luetischen Bauchspeicheldrüsen erklären, die sich durch einen fast völligen Mangel des sekretorischen Drüsenparenchyms auszeichnen. Dafür, daß es sich um eine Entwicklungshemmung handelt, spricht die Tatsache, daß fast sämtliche Inseln sich in einem solchen Pankreas noch nicht von den Gängen losgelöst haben, sondern noch in unmittelbarer Verbindung mit ihnen stehen. War die Bindegewebswucherung bei einem kongenital luetischen Pankreas eine spärliche, so finden wir nach Seyfarth zwar auch eine Entwicklungshemmung, aber eine geringgradigere. Es kommt zur Ausdifferenzierung der Inseln in Acini. Deutlich kann man dann an solchen Präparaten alle Übergangsformen der Inselzellschleifen in sekretorisches Parenchym verfolgen. Kranzartig werden die Inseln von den neugebildeten Acini umgeben. Je nach der Stärke der Infektion kann man mikroskopisch alle Übergänge von hochgradig veränderten bis zu fast völlig normalen Bauchspeicheldrüsen vorfinden. Diese Untersuchungen haben also eine Bestätigung der Ergebnisse der oben beschriebenen normalen Entwicklungsvorgänge erbracht.

Die Frage: Umschließt eine bindegewebige Kapsel die L. J., ist sie vollkommen geschlossen oder liegt die Insel ohne bindegewebige Abgrenzung im Pankreasparenchym, hat eine vielfache Bearbeitung erfahren, zumal damit die Möglichkeit des Überganges des Inselgewebes in Drüsengewebe steht und fällt. Wir beschränken uns auf die Namennennung der Untersucher und stellen fest, daß auf der einen Seite (v. Ebner, Nerlich, Pochon, Krüger, besonders aber neuerdings Heiberg, Löwenfeld und Jaffé) behauptet wird, daß stets die L. J. durch eine mehr oder weniger stark entwickelte bindegewebige

Kapsel vom übrigen Parenchym getrennt sind. Auf der anderen Seite wird die Existenz einer Kapsel geleugnet. (Diamare 1899, v. Hansemann 1901, Sauerbeck, Karakascheff, Reitmann, vor allem aber Herxheimer). Herxheimer studierte mit seinen Schülern Hertel und Moldenhauer die Kapselfrage an Serienschnitten außer an Menschen an den verschiedensten Tieren mittels spezifischer Bindegewebsfärbung. Er kommt hierbei zu folgendem Ergebnis: „1) Das Bindegewebsgerüst in und um die Zellinseln trägt keinen anderen Charakter als das interacinöse Bindegewebe des übrigen Pankreas. 2) Dasselbe hat sich zwar vielfach besonders um Zellinseln angehäuft, aber eine echte, die Zellinseln ununterbrochen umgebende Kapsel besteht im Prinzip nicht. 3) Wir dürfen also die Kapsel nicht als Moment benutzen, welches etwa gegen die Fähigkeit der Umwandlung der beiden Zellarten ineinander oder gegen ihren inneren oder innigen Konnex spricht.“ In Hinblick auf die Frage, der wir uns jetzt zuwenden, ob nämlich auch beim Erwachsenen Übergänge von Insel- in Drüsengewebe oder umgekehrt bestehen, ist diese Feststellung von größter Wichtigkeit. Bereits 1890 hatte Laguesse als einer der ersten Forscher Übergänge zwischen Inseln und Parenchym beschrieben; er stellte damals seine in der Deutung und Auswertung der Befunde allerdings zu weitgehende „Balancementtheorie“ auf, der eine allgemeine Anerkennung versagt blieb. M. B. Schmidt glaubte 1902, daß sowohl in Fällen von Diabetes als auch von Altersatrophie des Pankreas ohne Diabetes die Zunahme der Inseln an Zahl und Größe auf Neubildung aus Drüsenacini beruhe, ist aber der Ansicht, daß die L. J. nicht in der Lage sind, sich in sezernierendes Parenchym umzuwandeln. 1904 beschreibt Böhm in seiner Dissertation Übergangsbilder von Drüsen- in Inselgewebe, die er bei den verschiedensten Tieren an Hand von Serienschnitten fand. Besonders bei Ratten konnte er an der Grenze zwischen Inseln und Drüsenparenchym Zellen nachweisen, die er ihrer Natur nach nur als Übergangszellen ansehen konnte. Marchands Schüler Karakascheff berichtet 1906 über die pathologisch-anatomischen Befunde bei vier schweren Diabetesfällen und schildert die deutlichen Umbildungen von Inselschleifen in Drüsenacini folgendermaßen: Die einzelnen Inselschleifen werden durch Vermehrung ihrer Zellen buckelig und besonders an ihren Enden kölbchenförmig aufgetrieben. Zugleich nehmen die Zellen eine hohe zylindrische Form an, ordnen sich mehr radiär um ein im Zentrum des Kölbchens entstehendes Lumen und bilden so einen neuen Acinus. Hierbei wird das Protoplasma der Zellen mehr oder weniger zymogenkörnchenreich, ähnlich dem Protoplasma der umgebenden Drüsenacini. Diese neugebildeten Acini trennen sich entweder durch Zwischengewebe von den noch unveränderten Inselschleifen, um dann weiter als selbständige Acini zu fungieren, oder aber sie bleiben noch mit ihnen im Zusammenhang. Im letzteren Falle behalten die Inseln ihre ursprüngliche Grenze bei, nur sehen sie unregelmäßig aufgetrieben aus, da sie abwechselnd aus Drüsenacini und noch un-

veränderten Inselzellen bestehen. Im ersteren Falle bildet sich eine allmählige Auflösung der Inseln in einzelne Acini aus, und es bleiben nur noch Reste von Inselschleifen und Zellhäufchen übrig. Die neugebildeten Acini verfallen wieder den gleichen Veränderungen wie die zuerst geschädigten, sodaß kein vollständiger Ersatz zustande kommen kann. Herxheimer glaubte 1906 bei Untersuchung von fünf Diabetesfällen stets die Entstehung der L. J. aus dem Acinusgewebe deutlich gesehen zu haben, er deutete also seine Befunde in entgegengesetzter Richtung wie Karakascheff. Er beobachtete diese Umwandlung von dem ersten Auftreten heller Zellnester in der charakteristischen Anordnung im Acinus bis zu Inseln, die nur noch Reste von Parenchymzellen und kleinen Ausführungsgängen enthalten, außerdem im Bindegewebe große Mengen kleiner Gänge, die sich zum Teil aus gewucherten Ausführungsgängen, zum Teil aus Inselschleifen ableiten ließen. Er bemerkt hierzu: „Ich habe mich am diabetischen Pankreas auf unzähligen Schnitten und vor allem an vollständigen Serien überzeugen können, daß ein Übergang zwischen Pankreasgewebe und L. J. etwas durchaus Gewöhnliches, an jedem Schnitt an vielen Stellen zu Beobachtendes ist. Daß Trugbilder vorliegen, etwa eine dichte Nebeneinanderlagerung, ist mit aller Sicherheit auszuschließen. Dazu sind die Bilder zu häufig und auf Serien an vielen aufeinander folgenden Schnitten zu verfolgen. Es finden sich alle Übergangsbilder zwischen den beiden Hauptbestandteilen der Drüse."

Als unbedingte Anhänger der Inseltheorie gelangen Weichselbaum und seine Mitarbeiter stets zu dem Endergebnis, daß „Parenchym und Inseln niemals ineinander übergehen und stets voneinander zu trennen sind." Helly stellte 1906 nach eingehenden Untersuchungen den Satz auf, daß Übergänge zwischen L. J. und echten Pankreaszellen zu jeder Zeit der Entwicklung wie auch im reifen Zustand bei sämtlichen Tieren ausgeschlossen seien. Auch dessen Schüler Suzuki kommt 1914 zu dem Schluß: „Der Übergang von Drüsenacini in Inseln und umgekehrt muß ausgeschlossen werden." Kyrle bespricht in seiner Arbeit über experimentell-pathologische Untersuchungen an Hunden und Meerschweinchen Karakascheffs Beschreibungen, wie Inselgewebe in gewöhnliches Gewebe übergehe, und Herxheimers Darstellung, daß das gewöhnliche Drüsengewebe sich in Inseln umbilde. Er betont, wie leicht man sich durch Unregelmäßigkeiten in der Form, durch Ausbuchtungen oder Vertiefungen irren könne. Er sagt: „Die am Rand der Inseln gelegenen Parenchymzellen — oft haben sie auch noch spärlich Zymogen — schließen so eng und unvermittelt an die Inseln an, daß tatsächlich auf den ersten Blick der Übergang von Parenchymzelle zu Inselelement und umgekehrt einwandfrei erwiesen zu sein scheint." Zum Schluß faßt Kyrle zusammen: „Ein Übergang von Parenchym zu Inseln oder umgekehrt, mithin ein Regenerationsmodus, wie er von Karakascheff und Herxheimer als für die menschliche Bauchspeicheldrüse geltend beschrieben wurde, findet im tierischen Pankreas nicht statt." Heiberg, auch ein Verfechter der

Inseltheorie, gibt seine Stellungnahme zu dem Übergangsproblem folgendermaßen kund: Er glaubt, alle Übergangsmöglichkeiten zwischen den beiden Gewebsarten auf Grund seiner Untersuchungen ablehnen zu müssen. „Niemals", sagt er, „haben sich in meinem tierischen Material, so wenig wie in meinem verschieden gearteten menschlichen Material Bilder dargeboten, die durch distinkte Färbung zu irgendwelchem berechtigtem Zweifel Anlaß gaben. Eine oder einige wenige isolierte Zellen werden immer Schwierigkeiten machen können; aber sind mehrere Zellen vorhanden, wird je nach den Umständen die Form des Kernes, der Zustand und die Färbbarkeit des Protoplasmas und die Anordnung der Zellen alle wünschenswerte Aufklärung geben und alle Zweifel entfernen. Gellé und van Herwerden kommen auf Grund ihrer Arbeiten aus neuerer Zeit zu folgenden Ergebnissen: Gellé beschreibt ausführlich acinoinsuläre und insuloacinäre Übergangsformen, die er sowohl bei den verschiedensten Tieren, als auch an normalen wie pathalogisch veränderten Bauchspeicheldrüsen beobachten konnte. van Herwerden schließt sich nach seinen vergleichend-anatomischen Untersuchungen der Anschauung an, daß die Inseln sich aus den exokrinen Elementen der Drüse entwickeln. Auch H. Fischer, der die Bauchspeicheldrüsen von Amphibien untersuchte, schreibt über Übergangsarten zwischen Insel- und Drüsengewebe: „Es gibt nicht nur keine Bindegewebshülle um diese Inseln, sondern es bestehen vielmehr innige Zusammenhänge und Übergänge zwischen Inseln und Parenchymgewebe. Zwischen den zentral gelegenen typischen Inselzellen und den peripher gelegenen typischen Parenchymzellen finden sich Zellen, die einen gewissen Übergangscharakter haben, die weder ausgesprochen Insel-, noch typische Parenchymzellen sind. Die am meisten peripher gelegenen dieser Übergangszellen kommen in ihrem Charakter den Parenchymzellen sehr nahe, der Zelleib ist noch granuliert, der Kern groß, rund; er enthält im Vergleich zum Inselkern noch viel Chromatin. Gehen wir mehr zentral zur Mitte der Inseln, so verschwindet die grobe Granulierung des Protoplasmas mehr und mehr, der Kern wird chromatinärmer, oval, der Protoplasmaleib schmal." Am häufigsten treffen wir bei den Anhängern der Ansicht, daß die L. J. selbständige Gebilde seien, den Einwand gegen die Übergangsbilder: Zwar seien gelegentlich innerhalb von Inseln vereinzelte Tubuluszellen zu finden, dieser Befund beruhe aber auf einer Zufälligkeit der Schnittrichtung. Ebenso verhält es sich da, wo am Rande von L. J. Tubuli unmittelbar an Zellstränge der Inseln anzustoßen oder überzugehen scheinen, auch hier sei es lediglich die Schnittrichtung, die Verwirrung errege. Sie führen an, v. Hansemann habe durch das Plattenmodellierverfahren nachgewiesen, daß die Form der L. J. ganz unregelmäßig, häufig gelappt sei. Wenn nun ein in die Insel hineinragender Parenchymzapfen der Quere nach getroffen werde, so entständen jene Bilder, die zu Trugschlüssen verleiteten. Leicht könnten diese vermieden werden, wenn die „Parenchyminseln" in den L. J. an der Hand von Serienschnitten verfolgt

würden. Die am Rande der Inseln sich findenden Übergänge zwischen den Zellen der L. J. und denen des Acinusgewebes werden ferner von sehr vielen Gegnern dieser Ansicht durch eine Überlagerung zu erklären versucht. „Die Übergänge am Rande werden dadurch vorgetäuscht, daß die tiefer oder höher gelegene dunkelrot granulierte Parenchymzelle durch die hellere Inselzelle durchscheint bezw. diese deckt.“ Ältere Untersucher hatten schon auf diese Fehlerquellen hingewiesen, und besonders taten es Löwenfeld und Jaffé 1913 nach ihren Untersuchungen am Kaninchenpankreas. Sie geben an, stets eine scharfe, unzweideutige Abgrenzung der Inseln von dem sezernierenden Parenchym beobachtet zu haben. Nirgends seien Übergänge zwischen Insel- und Acinuszellen zu beobachten gewesen. Andererseits hatte K. Koch kurz vorher bei eingehenden Untersuchungen mit Hilfe der Pyronin-Methylgrünfärbung unzweifelhaft Übergänge zwischen L. J. und benachbartem Acinusgewebe feststellen können. Es gibt nach seiner Überzeugung ganz allmähliche Übergänge von einer Zellart in die andere, indem die Form und vor allen Dingen der Gehalt an basophilen Granula sich ganz allmählich ändert. Koch erwähnt auch gleichzeitig, daß an Stellen, wo Drüsenparenchym zugrunde gehe, die Zahl der Inseln sich vergrößere, da aus den Parenchymzellen durch Schwinden der Pyroningranula Inselzellen entständen. Löwenfeld und Jaffé hingegen glauben, daß eine Vermehrung der Inseln an Stellen, wo Parenchym zugrunde gegangen ist, nur scheinbar ist. Es sei diese Tatsache kein zwingender Beweis für die Neubildung von Inseln. Ihre Zahl erscheine vielmehr in erster Linie dadurch vermehrt, daß sie durch Schwinden des Parenchyms näher aneinander rückten, ebenso wie in einer Schrumpfniere die verödeten Glomeruli dicht beieinander lägen. Die vorhandenen Inseln sinterten gewissermaßen zusammen, und dadurch erscheine ihre Anzahl vergrößert. 1914 weist Martius noch einmal auf Übergangsbilder hin, daß Stellen im Pankreas, an denen eine deutliche Trennung des Inselgewebes und Acinusgewebes nicht oder nur schwer möglich ist, oder das Vorkommen von scheinbar zweifellos echten Inselzellen in einem Teil eines Acinus, der einer Insel anliegt, sehr häufig erhoben werden können. Fahr gibt 1914 folgende Darstellung nach Untersuchungen an Hunden und an menschlichen Bauchspeicheldrüsen: „Man sieht dabei, wie die Inseln, die normalerweise ziemlich scharf gegen die Umgebung abgesetzt sind, unregelmäßig gestaltete Ausläufer nach allen Seiten auszustrecken beginnen. Sieht man näher zu, so bemerkt man, daß an diesen Ausläufern vielfach Acini gelegen sind, die zum Teil noch aus mehr oder weniger gut erhaltenen Acinuszellen bestehen, z. T. aber aus Zellen, die aufgehellt aus dem umgebenden Verband gelockert sind, die mit einem Wort schon sehr den Zellen der L. J. gleichen. Derartige Zellen sieht man auch nicht selten im Inneren der Inseln; hier fallen sie auf, da sie gegenüber den sie umgebenden Inselzellen noch etwas dunkler gefärbt sind und in der Form noch einigermaßen an Acinuszellen erinnern.“ Seyfarth fand bei seinen Untersuchungen ähnliche Bilder wie die

oben beschriebenen; auch er glaubt behaupten zu können, daß Übergänge zwischen den beiden Zellarten unter physiologischen wie unter pathologischen Verhältnissen vorkommen, allerdings mit dem Vorbehalt, daß wir ja nur aus vorhandenen Bildern Rückschlüsse ziehen können.

Nachdem v. Mehring u. Minkowski gezeigt hatten, daß nach vollständiger Pankreasexstirpation beim Hund stets ein tödlich verlaufender Diabetes die Folge war, neigte man zu der Annahme, daß die Regelung des Zuckerstoffwechsels die Funktion der L. J. darstelle; andererseits aber fehlte es nicht, wie wir oben gesehen haben, an Gegnern dieser Anschauung. Mancherlei experimentelle Eingriffe sind deshalb von zahlreichen Forschern seit Jahrzehnten an den verschiedensten Tiergattungen vorgenommen worden, um die eine oder andere Theorie zu stützen. Vollkommene und Teilexstirpationen des Pankreas, Unterbindungen der Ausführungsgänge, Transplantationen von Pankreasgewebe, Versuche, durch pharmakologische Mittel oder durch die Ernährungsweise die Bauchspeicheldrüse zu beeinflussen, wurden ausgeführt. So wurde durch Hunderte von Experimenten die Entdeckung v. Mehring's und Minkowski's bestätigt. Wiedereinpflanzung auch nur eines Teiles des Pankreas an anderer Stelle beseitigte diese krankhaften Erscheinungen und verhinderte den letalen Ausgang. So kann sich nach von Pratt und Murphy ausgeführten Experimenten an Hunden und Katzen ein in die Milz übertragenes und von seinen ursprünglichen Gefäßen und Nerven getrenntes Pankreasgewebe am Leben erhalten und monatelang funktionieren; ein kleines Stückchen desselben verhindert das Auftreten von Diabetes. Ganz besonders viele Versuche sind zur physiologischen Trennung der beiden Gewebe des Pankreas gemacht worden. 1914 versuchte Fahr in ausgezeichneter Versuchsanordnung an zwölf Hunden durch allmähliche operative Verkleinerung des Pankreas (partielle Pankreasresektion vom Schwanzteil gegen den Kopfteil hin fortschreitend) festzustellen, ob die durch die Operation bedingte Verminderung der Zahl der L. J. deren kompensatorische Vermehrung im Reststück zur Folge habe. In der Tat trat in dem nach der Operation zurückbleibenden Rest fast stets eine Vermehrung und Vergrößerung der L. J. auf. Die bei stärkerer Verkleinerung des Pankreas besonders auffallende Zunahme der Inseln an Zahl und Größe und die Tatsache, daß bei sehr hochgradiger Inselvermehrung trotz weitgehender Pankreasresektion Diabetes oft ausblieb, weisen darauf hin, daß die L. J. mit der Regulierung des Zuckerstoffwechsels in irgend einer Beziehung stehen. Fahr glaubt auf Grund seiner Versuche weiterhin schließen zu müssen, daß wir es bei der Zunahme der Inseln nicht mit einer Vergrößerung vorher schon vorhandener Anlagen zu tun haben; es handele sich vielmehr „um eine Um- bezw. Neubildung von Parenchym." Es komme also den Inseln eine Selbständigkeit im Sinne der Inseltheorie nicht zu. Weiterhin stellten zahlreiche Forscher Versuche mittels Verhinderung des Abflusses des äußeren Pankreassekretes an. Dies kann ge-

schehen erstens durch die Unterbindung der Ausführungsgänge des Organs und zweitens durch deren Verstopfung mit Fett oder anderen unlöslichen Substanzen. Mehr oder weniger hochgradige Atrophie des sezernierenden Parenchyms ist die Folge. Vassale berichtete bereits 1889, daß nach Unterbindung der Ausführungsgänge das sezernierende Parenchym schwinde, zahlreiche Inselgruppen dagegen bestehen bleiben. Ssobolew hatte 1902 nach Unterbindung und Durchschneidung des Pankreasganges — ebenso wie nach Oelinjektion in diesen — die gleichen Ergebnisse; ferner zeigte sich bei wiederholten Unterbindungen des Ganges, wobei dieser immer wieder durchgängig wurde, daß Regeneration der Acini und Inseln teils von den übrig gebliebenen entsprechenden Geweben, teils von den Ausführungsgängen aus einsetzte. Schwund der Acini, verhältnismäßig gute Erhaltung der L. J. nach Gangunterbindung bei Ausbleiben der Zuckerausscheidung fanden Katz und Winkler bei Hunden. W. Schultze bei Meerschweinchen, Kyrle bei Hunden und Tauben. Auch Piazza sah 1913 nach Unterbindung des Ganges keine Atrophie der Zellinseln. Massaglia kommt 1915, ebenso wie vorher Visentini, nach zahlreichen Unterbindungsversuchen zu ähnlichen Ergebnissen, die ja alle für die Inseltheorie sprechen. Laguesse beschreibt nach Unterbindung der Gänge beim Meerschweinchen und Kaninchen Verödung der Acini und nur vorübergehende Inselschädigungen; Glykosurie trat nicht auf. Tiberti hat 1902—1908 in mehreren Arbeiten die Ergebnisse zahlreicher verschiedenartigster Unterbindungsversuche und Tierexperimente gebracht. Er gelangt zu der Überzeugung, daß „die funktionelle und anatomische Unabhängigkeit der L. J. vom Zymogengewebe nicht bewiesen sei.“ Sauerbeck sah nach Unterbindung des Wirsung'schen Ganges beim Kaninchen stets eine vorübergehende Glykosurie; er glaubt jedoch, daß diese Glykosurie in vollkommener Parallele zu den histologisch nachweisbaren Veränderungen der L. J. stehe. Über ähnliche Befunde berichten Mac Callum und in neuester Zeit Löwenfeld und Jaffé. Mankowski und v. Hansemann gelangen dagegen bei der gleichen Versuchsanordnung zu ganz abweichenden Befunden. Vor allem v. Hansemann betont, daß sich das Parenchym nach Unterbindung des Ganges in Inseln umwandle; es sind daher nach ihm die Versuche Mac Callum's, der bei Exstirpation des aus Inseln bestehenden Pankreasrestes Diabetes auftreten sah, nicht beweiskräftig für die Inseltheorie. Kirkbride kam 1912 nach Unterbindungsversuchen an Meerschweinchen auf Grund der Lane'schen Granulafärbung zu der Anschauung, daß Inselzellen lange, nachdem das Parenchym ganz zugrundegegangen ist, unverändert erhalten bleiben. Kirkbride sagt zum Schluß, daß die Experimente zusammen mit denen von Mac Callum beweisen, daß die Inselzellen hauptsächlich, wenn nicht allein, die Aufrechterhaltung des normalen Kohlehydratstoffwechsels besorgen. Auf Grund von Gangunterbindungen bei Hühnern gelangte Herxheimer und sein Schüler Moldenhauer zu der Ansicht: Die in spä-

terer Zeit nach der Unterbindung noch vorhandenen Zellinseln verdanken ihr Dasein einer Umwandlung von Acinusgewebe in Inseln; teils vergrößern sich die betreffenden Inseln, teils kommt es auch zu einer Neubildung von Inseln. „Man sieht ihr Entstehen aus dem Parenchym von dem Verschwinden desselben an bis zu den typischen, aber stark vergrößerten L. J.“ Milne und Peters fassen ihre Ergebnisse nach Gangunterbindungen an Hunden, Katzen, Meerschweinchen und Kaninchen folgendermaßen zusammen: „Bei der hierdurch entstehenden Atrophie können einige Inseln unverändert persistieren, meistens aber atrophieren die Inseln mitsamt den anliegenden Acini, oder sie nehmen ein solches Aussehen an, daß sie von den atrophierenden Acini nicht mehr zu unterscheiden sind. Der größte Teil des Gewebes, das nach Ligatur persistiert, besteht aus den Überresten des atrophischen Acinusgewebes und stellt in seiner Gesamtheit eine genügende Menge von Drüsensubstanz dar, um Diabetes zu verhindern. Es verliert zwar sein typisches Aussehen, behält aber die spezielle Funktion des Pankreas, die für den Stoffwechsel unentbehrlich ist.“ Seyfarth glaubt, daß neben den L. J. auch die Drüsenacini an der inneren Sekretion beteiligt sind. Auf die Frage, welche Elemente der Drüsenacini eine den L. J. gleiche Funktion ausüben könnten, gibt er folgende Antwort: „Nichts erscheint mir gerechtfertigter, als daß die zentroacinären Zellen in der Hauptsache an diesem Vorgang beteiligt sind, diese sind ja den Inselzellen in Form und feinerem Bau vollkommen gleich, gehen sie doch in ihrer Entstehung unmittelbar auf sie zurück, und spielt doch die Vermehrung und Wucherung der zentroacinären Zellen eine große Rolle bei der Rückbildung von Acini in Inselgewebe.“ Noch schroffer stehen sich die Ergebnisse der Versuche gegenüber, bei denen Veränderungen im Bau des Pankreas und in seiner innersekretorischen Tätigkeit durch Darreichung pharmakologischer Stoffe studiert wurden. Diese sollten zu einer Steigerung (Traubenzucker, Pilokarpin, Phloridzin) oder zu einer Herabsetzung (Adrenalin, Atropin) der Hormonproduktion führen. Auch Versuche über Parenchymveränderungen nach langem Hungern und nach Nahrungsaufnahme wurden mehrfach mit widersprechenden, meist negativen Ergebnissen gemacht. Überblickt man alle vorliegenden Untersuchungen und ihre Ergebnisse, so zeigt schon die Tatsache der oftmaligen Wiederholung dieser Versuche Jahrzehnte hindurch an den verschiedensten Tieren, daß die dabei gewonnenen Ergebnisse keineswegs eindeutig und gleichlautend waren. Einwandfrei geht jedoch aus den Versuchen hervor, daß die L. J. mit der inneren Sekretion in Zusammenhang stehen müssen, und daß ihnen jedenfalls eine nicht unwesentliche Rolle bei dem Ablauf des Zuckerstoffwechsels zukommt.

Eine weitere Möglichkeit zur Sicherstellung der Inseltheorie war nun in der histologischen Untersuchung der Bauchspeicheldrüsen von an Diabetes verstorbenen Menschen gegeben; denn wenn schon die Inseln den Kohlehydratstoffwechsel regelten, so mußte man ja im Pankreas von Diabetikern folgerichtig Insel-

veränderungen antreffen. Bouchardat hatte bereits 1845 die Ansicht vertreten, daß der Diabetes auf einer Erkrankung des Pankreas beruhe; er fand aber bei manchen Fällen von Diabetes das Pankreas unverändert und sah sich deshalb zu der Annahme genötigt, daß unter Umständen nur funktionelle Störungen vorliegen müßten. Nach v. Mering's und Minkowski's Exstirpationsversuchen schenkte man naturgemäß den pathologisch-histologischen Untersuchungen der Diabetikerbauchspeicheldrüsen eine erhöhte Aufmerksamkeit. Die Ergebnisse aller dieser Untersuchungen waren jedoch durchaus widersprechende; eine Einigung ist bis jetzt nicht erzielt worden. Kurz sollen im folgenden die wichtigsten Arbeiten erwähnt werden: Weichselbaum glaubte in 183 von ihm untersuchten Bauchspeicheldrüsen von Diabetikern stets pathologische Veränderungen an den L. J. gefunden zu haben, während er solche Veränderungen nicht bei allen Fällen im übrigen Parenchym antraf. Am häufigsten fand sich die hydropische Degeneration mit folgender Inselatrophie, sie wurde vor allem bei jüngeren Diabetikern gefunden; vorwiegend ältere Leute zeigten eine wahrscheinlich von der Wand der Inselkapillaren ausgehende hyaline Degeneration. Chronische peri- und intrainsuläre Entzündungen mit folgender Sklerose und Atrophie der Inseln neben anderen Veränderungen des Parenchyms wurden in 43 Prozent der untersuchten Fälle gefunden. Alle Prozesse führen schließlich zum Untergang der Inseln, Regenerationen von Inseln aus Ausführungsgängen sah er in 58 von 183 Fällen. Während Weichselbaum das qualitative Moment im pathologisch-anatomischen Bild des Pankreas bei Diabetes betont, legt Heiberg in seinen zahlreichen Arbeiten den größten Wert auf Änderungen im Zahlenverhältnis der L. J. Nach ihm genügt schon eine irgendwie nennenswerte Verminderung der Zahl der Inseln, um Diabetes zu bewirken; im übrigen tritt er den Weichselbaum'schen Ausführungen vollkommen bei. Seine Untersuchungen ergaben stets krankhafte Veränderungen der Inseln, ferner stellte er durch exakte quantitative Bestimmung stets eine beträchtliche Verminderung der Zahl der Inseln fest. Heiberg meint, daß die Verminderung der Inselzahl einen viel sicheren Anhaltspunkt für die anatomische Diagnose des Diabetes darstelle als der Nachweis qualitativer Veränderungen. Lubarsch bekennt sich 1911 auf Grund seiner Untersuchungen von 50 Diabetikerbauchspeicheldrüsen zur Inseltheorie. Er glaubt, daß nur diejenigen Veränderungen des Pankreas Diabetes zur Folge haben, die zu einer schweren Schädigung führen und die die Hypertrophie und Neubildung der L. J. verhindern. Das Ausbleiben des Diabetes bei schweren Veränderungen des Pankreas ist durch den Umstand zu erklären, daß die Erkrankung hier noch Hypertrophie und fast adenomatöse Wucherung der Inseln ermöglichte. Unter den übrigen zu Gunsten der Inseltheorie sprechenden Arbeiten muß noch R. L. Cecil's Arbeit hervorgehoben werden: Er fand unter 90 Fällen 79 mal Veränderungen der Inseln; 12 mal waren sie allein auf diese beschränkt. Bernhard Fischer's Schüler Martius fand 1915

in allen seinen untersuchten Fällen Veränderungen an den L. J. Neben den veränderten lassen sich jedoch völlig normale Inseln auch bei schwerem Diabetes finden. Ihm erscheint die Theorie, daß der Diabetes allein auf der Erkrankung der Inseln beruhe, „zunächst als zu weitgehend." Auch Heiberg's Anschauung kann er nicht beistimmen. Einen Schluß aus der Anzahl der Inseln auf das Bestehen eines Diabetes zu ziehen, erscheint ihm nach eingehender Nachprüfung nicht gerechtfertigt. v. Hansemann, ein Gegner der Inseltheorie, schreibt 1912: Es gibt keinen Fall von echtem Diabetes, bei welchem sich nicht Pankreasveränderungen bestimmter Art nachweisen lassen. Er meint aber, dabei könnten die Veränderungen der Inseln keineswegs für sich allein eine Rolle spielen, diese seien ja nach Zahl, Größe und Form durchaus veränderliche Gebilde und stellen nach seiner Meinung nichts anderes dar als Parenchym, das nicht sezerniere; infolgedessen könnten sie die Funktion des Pankreas garnicht beeinflussen. v. Hansemann sieht in der „Granularatrophie" des Drüsenparenchyms eine spezifische Erkrankung, die Diabetes verursacht. Schon lange vor Aufstellung der Inseltheorie hatte er in den meisten Fällen von Diabetes eine derartige Atrophie des Parenchyms mit einer entzündlichen Wucherung des Bindegewebes gefunden. Marchand's Schüler Karakascheff gewinnt aus der Untersuchung des Pankreas von Diabetikern die Überzeugung, „daß die Inseln nicht allein, sondern das gesamte Drüsenparenchym in kausaler Beziehung zum sogen. Pankreasdiabetes stehen." Die Parenchymschädigungen bestehen in fettiger Degeneration, Atrophie der Drüsenzellen mit Wucherung der Zwischensubstanz. Die Inselzellen bilden Ersatz für das zugrunde gegangene Drüsengewebe, nur ein Teil unterliegt den gleichen Veränderungen. „Der größte Teil leistet der Schädigung, die auch die Erkrankung des Drüsenparenchyms bedingt, größeren Widerstand und geht sogar Veränderungen ein, die in Bildung neuer Acini besteht, und die die Bedeutung eines vikariierenden Ersatzes des zugrunde gehenden Acinusgewebes haben muß. Diese neugebildeten Acini aber verfallen wieder gleichen Veränderungen wie die zuerst geschädigten, sodaß auf diese Weise kein vollständiger Ersatz zustande kommen kann." Auch Herxheimer bringt Erkrankungen des Parenchyms in ursächlichen Zusammenhang mit dem Diabetes. In einer ganzen Reihe von Arbeiten, in denen er über eigene Befunde an Diabetikerdrüsen berichtet, lehnt er die Inseltheorie ab. Er fand in den meisten Fällen v. Hansemann's Granularatrophie oder andere schwere Veränderungen des Drüsenparenchyms; auch Inselerkrankungen konnte er oft feststellen. Er kommt zu dem Schluß, daß bei Diabetes die Schädigungen des Parenchyms in gleicher Weise wie jene der Inseln in Frage kommen. Ferner beobachtete er neben den erkrankten Inseln wohl erhaltene, ja oft vermehrte Inseln. Er nimmt an, daß sich das Drüsengewebe in die widerstandsfähigeren Inseln umbildet: Versuch einer Regeneration. Beiden Elementen wohnt seiner Meinung nach neben der äußeren auch eine innere Sekretion inne. Diabetes tritt bei

Funktionsausfall ein, der beide Teile treffen kann; Verlust der Funktion der L. J. wirkt dabei stärker. Labbé beschreibt 1913 die histologischen Befunde, die er in 16 Fällen von Diabetes am Pankreas erheben konnte. Er betont ebenso wie viele frühere Untersucher, daß sowohl Veränderungen des Pankreasgewebes, als auch solche an den L. J. in ausgedehntem Maße in Fällen ohne Zuckerausscheidung zu beobachten waren. Häufiger seien sie allerdings beim Diabetes zu finden. Gleichzeitig seien die von seinem Landsmann Gellé betonten Umbildungsvorgänge des Drüsengewebes in L. J., die „Formes insulo-acineuses" nicht pathognomonisch, wenn sie auch vorwiegend bei Zuckerausscheidung zu erkennen seien. Auch Major hebt 1914 hervor, daß alle an Bauchspeicheldrüsen von Diabetikern gefundenen Veränderungen ebenso, in seltenen Fällen sogar in noch höherem Maße auch bei augenscheinlich gesunden Menschen gefunden würden. Fahr unterzog 1914 26 Fälle von Diabetes einer genauen mikroskopischen Untersuchung. Die Hansemann'sche Atrophie fand sich 18 mal, Inselatrophie mit Verminderung der Zahl der Inseln 19 mal, hyaline Degeneration der Inseln 4 mal, intrainsuläre Bindegewebsentwicklung 3 mal, Inselblutungen 2 mal. Übergangsbilder von Parenchym zu Inseln ließen sich in 20 Fällen beobachten. Gleichartige Veränderungen, teils geringfügige (13 mal), teils beträchtliche (7 mal), konnte er jedoch bei der Untersuchung 60 älterer, scheinbar gesunder Leute feststellen. In mehreren dieser positiven Kontrollfälle gelang es interessanterweise zu ermitteln, daß die betreffenden Personen gelegentlich Zucker im Urin gehabt hatten. Ebenso wie diese Tatsache spricht auch der Umstand, daß unter 26 Diabetesfällen 24 mit Inselveränderungen einhergingen, zu Gunsten der Auffassung, daß die Inseln eine Bedeutung für den Zuckerstoffwechsel haben. Ein zuverlässiger Gradmesser für die Intensität der Pankreasschädigung sind die anatomischen Inselveränderungen nach Fahr durchaus nicht; auf Grund seiner ganzen Erfahrung kommt er zu dem Schluß, daß nicht die Inseln allein, sondern Inseln und Acinusgewebe für die Regulierung des Zuckerstoffwechsels von bestimmender Bedeutung sind. Seyfarth untersuchte eingehend 24 Diabetikerbauchspeicheldrüsen; er fand hierbei 18 mal Veränderungen am Acinusgewebe und den Inseln, je 3 mal Veränderungen am Acinusgewebe bezw. den Inseln allein. Seine sehr genauen Untersuchungen faßt er in folgendem Ergebnis zusammen: Auf Grund seiner Untersuchungen lehnt er die Inseltheorie ab. Nicht ausschließlich die L. J. bilden die anatomische Grundlage des Diabetes, sondern das gesamte Drüsenparenchym steht in kausaler Beziehung zu diesem. Erkrankungen des sezernierenden Parenchyms allein, als auch ausschließlich der L. J., meistens aber wohl Schädigungen beider Gewebselemente können die Entwicklung eines Diabetes zur Folge haben; es muß dabei den Inseln beim Zustandekommen des Diabetes eine bedeutendere Rolle zugesprochen werden. Von den Formelementen der Acini sind es wahrscheinlich vor allem die zentroacinären Zellen, deren Schädigungen zum Diabetes

führen können. Seyfarth erwähnt dann die in allen Fällen von Diabetes beobachteten Neubildungen von Inseln aus den kleineren Ausführungsgängen durch Wucherung ihres Epithels und Sprossenbildung. Im Bestreben, die wichtige innere Sekretion aufrecht zu erhalten, erklärt sich nach Seyfarth auch die beim Diabetes so häufige Umbildung von Acinusgewebe in Inseln. Schließlich betont Seyfarth noch, daß ein einfacher, greifbarer Parallelismus zwischen der Intensität der anatomischen Inselveränderungen und der Schwere des klinischen Krankheitsbildes nicht besteht. Alle an Bauchspeicheldrüsen beim Diabetes gefundenen Veränderungen können auch bei augenscheinlich völlig Gesunden beobachtet werden. Man findet zwar beim Diabetes regelmäßig Pankreasveränderungen, doch muß nicht in jedem Fall von Pankreasveränderungen ein Diabetes bestehen. Zum Schluß sei noch eine Arbeit von B. Fischer erwähnt. Fischer warnt vor Überschätzung der histologischen Methoden. „Es gibt auch Fälle von schwerem Diabetes, wo weder Verkleinerung der Inselmasse noch histologisch sichere Anhaltspunkte für ihre Erkrankung zu finden sind.“ Er betont, daß im Verhältnis zu den bewunderungswürdigen und verwickelten Vorgängen im lebenden Pankreas unsere heutigen histologischen Methoden trotz ihrer Vervollkommnung höchst grob sind. „Besonders negative Befunde beweisen nichts; und immer wieder müssen wir unsere anatomischen Befunde mit denen der Physiologie, der chemischen Forschung, der Klinik vergleichen und daraus in ihrer Verwertbarkeit zu stützen suchen.“ Fischer bekennt sich mit folgenden Worten zur Inseltheorie: „Durch unsere gesamten experimentellen, chemischen und histologischen Kenntnisse muß die Inseltheorie des Diabetes heute als die nach allen Richtungen bestfundierte gelten.“ Wenn wir abschließend alle diese pathologisch-anatomischen Untersuchungsergebnisse überblicken, so ergibt sich, daß zwar allgemein anerkannt wurde, daß den Inseln eine pathogenetische Bedeutung für das Auftreten von Diabetes zukommt. Ob aber eine Erkrankung der L. J. allein oder eine solche der Inseln und Acini in ursächliche Beziehung zum Diabetes zu bringen ist, konnte durch alle diese Untersuchungen nicht entschieden werden.

Die, wie wir gesehen haben, anatomisch nicht restlos zu stützende Inseltheorie des Diabetes wurde nun durch die Torontoer Entdeckung des Insulins sichergestellt: So konnten z. B. die Amerikaner Macleod und Mac Cormick bei gewissen Knochenfischen infolge der günstigen Gliederung des Pankreas dieser Tiere aus dessen verschiedenen Teilen, proportional der Menge der dort vorhandenen Inseln (den sogen. Brockmann'schen Körperchen), Insulin gewinen und damit einen Beweis liefern, daß, wie sie sich ausdrücken, „practically exclusively“ und „actually“, nur die Inseln die Hormonbildner sind, der Name Insulin also berechtigt ist. Herxheimer, den wir als energischen Gegner der Inseltheorie kennen gelernt haben, hat auf Grund der Entdeckung des Insulins und der obigen Versuche seinen Stundpunkt in der Inselfrage abgeändert. Auch er erkennt

jetzt die praktisch alleinige Bedeutung der L. J. als Hormonbildner an und hält das Verhalten der L. J. für ausschlaggebend für das Auftreten oder Ausbleiben des Diabetes. Allerdings ist er von dem Übergang von Acinusgewebe in Inseln (und umgekehrt) unter bestimmten Verhältnissen auch heute noch überzeugt. Es widerspricht diese Anschauung nicht der anerkannten Bedeutung der Inseln allein für die tatsächliche Bildung des Hormons. „Wir brauchen uns ja nur", wie Herxheimer sagt, „vorzustellen, daß jene zunächst so eng zusammengehörigen Gewebe von Hause aus die Fähigkeit zur Hormonbildung haben, daß diese aber dem Acinusgewebe mit der Ausbildung seiner äußeren Sekretion verlorengeht, weil sein Trypsingehalt vor allem dies hindert. Daß Trypsin das Hormon zerstört, ist bekannt, und die Vermeidung dieses war ja der glückliche Ausgangsgedanke von Banting und Best für ihre von Erfolg gekrönte erste Darstellung des Insulins." Entscheidend für die Anerkennung der inneren Sekretion ausschließlich durch die L.J. war für Herxheimer jedoch das Ergebnis von Versuchen, die er zusammen mit seinem Mitarbeiter Carpentier am Huhn unternahm. Es war ja bereits bekannt, daß nach Gangunterbindung desPankreas die Inseln in auffallenderWeise sowohl an Größe, als auch an Zahl zunehmen, während das Acinusgewebe hochgradig atrophiert und einer Bindegewebswucherung Platz macht. Wurde nun tatsächlich nur von den Inseln Inkret gebildet, so mußte sich in solchen Fällen von vergrößerten Inseln die zu erwartende Mehrbildung von Hormon am Blutzuckerspiegel bemerkbar machen und eine Hypoglykämie bewirken. In der Tat konnte Herxheimer bei einem Huhn nach Gangunterbindung ein dauerndes Sinken des Blutzuckerspiegels beobachten; ja, das Tier mußte sogar getötet werden, um nicht den nach etwa 40 Tagen einsetzenden schweren hypoglykämischen Krämpfen zu erliegen. Im stark atrophischen Pankreas fanden sich neben ganz geringen Resten von Acinusgewebe sehr gut erhaltene, deutlich vergrößerte und an Zahl erheblich vermehrte Inseln im beträchtlich gewucherten Bindegewebe. Die Insulinmenge, die aus diesem Pankreas gewonnen wurde, ergab eine fünffache Vermehrung gegenüber der Norm. Es entspricht also tatsächlich in diesem Falle die Rieseninselbildung der Mehrleistung an Hormon: Histologischer Befund und funktionelles Verhalten stimmen vollständig überein, im Sinne der Inseltheorie. Nun hat Allen bei seinen zahlreichen Untersuchungen auch große Teile des Pankreas exstirpiert und dabei auch zum Teil die Zuckertoleranz sogar erhöht, die Zellinseln ganz normal erscheinend gefunden. Machte er dann derartige Tiere durch Fütterung mit entsprechender Kost diabetisch, so fand er als Zeichen des Zusammenbruchs der Zellinseln infolge ihrer Überanstrengung hochgradigste Vakuolisierung der Inselzellen bis zu ihrem völligen Untergang. Ferner haben auch früher schon einige Forscher wie Ssobolew, Sauerbeck, Löwenfeld und Jaffé u. a. in späteren Stadien nach der Gangunterbindung Veränderungen der Inseln gefunden und zum Teil dann auch Dia-

betes auftreten gesehen. Herxheimer glaubt, daß derartige Befunde trotz ihres scheinbaren Widerspruches sich mit der zunächst geleisteten Mehrarbeit der Zellinseln gut in Einklang bringen lassen: „Es ist ja sehr gut vorstellbar, daß die Zellinseln, gerade wenn sie hypertropisch sind und gesteigerte Funktion leisten, dann umso leichter geschädigt und in ihrer Leistungsfähigkeit beeinträchtigt werden, wie wir dies ja auch sonst von hypertrophischen Organen z. B. dem Herzen kennen."

Nach diesen Ausführungen, die in großen Zügen die Beziehungen der Inseln und des Acinusgewebes zueinander und die Bedeutung der L. I. für den Kohlehydratstoffwechsel darzulegen suchten, wenden wir uns nunmehr der Steinbildung im Pankreas zu.

Da der Ausführungsgang des Pankreas im Gegensatz zu allen übrigen drüsigen Organen des Körpers vom Ursprung bis zur Mündung mitten im Parenchym liegt, so erklärt sich auch die anatomisch festgestellte Tatsache, daß bei der Lithiasis das Pankreasparenchym stets miterkrankt und auch umgekehrt primäre Pankreaserkrankungen nicht selten Steinbildung zur Folge haben. Unter den letzteren ist in erster Linie die Entzündung der Speichelgänge, Sialoangitis catarrhalis, zu nennen, deren häufigste Ursache der akute Gastroduodenalkatarrh bildet (Lazarus). Der Speichelgangkatarrh kann ferner auch von einer primären Cholecystitis durch Absteigen der Entzündung längs des Ductus choledochus seinen Ausgang nehmen, worauf das von zahlreichen Autoren (Ancelet, Curnow, Phulpius, Dieckhoff u. a.) beobachtete Zusammentreffen von Steinen in der Gallenblase und im Pankreas beruht. Eine entzündliche Schwellung der Duodenalschleimhaut mit einer gesteigerten Schleimsekretion kann zur Verlegung bezw. zur aufsteigenden Entzündung der beiden gemeinsam in der Papilla Vateri ausmündenden Gänge und dadurch zur Absperrung der Galle und des Bauchspeichels vom Darme führen. Diese Störung der Saftpassage wird bereits bei einem geringen Hindernis eintreten, da der Sekretionsdruck der Galle und des Bauchspeichels relativ niedrig ist. Das Pankreas ist in dieser Beziehung noch ungünstiger gestellt als die Leber, bei welcher die Kontraktion der Gallengänge unter Umständen das Hindernis überwinden kann. Die Entfernung des Pankreassaftes geschieht fast ausschließlich durch das mechanische Nachfließen des neugebildeten, von den Nebengängen in den Hauptgang sich ergießenden Sekretes. Da die Bauchspeicheldrüse zwei Ausführungsgänge besitzt, so kann bei etwaigem Verschluß des Ductus Wirsungianus im Drüsenkopf der Ductus Santorini vikariierend eintreten; nicht selten breitet sich jedoch der Duodenalkatarrh auch auf diesen 2—3 cm oberhalb der Papille einmündenden accessorischen Gang aus; auch ist es möglich, daß sich die Entzündung des Hauptganges rückläufig auf den von ihm an der Grenze des Caput in das Corpus pancreatis abgehenden Nebengang erstreckt und dadurch zur totalen Saftstauung führt. Bei isoliertem Verlauf der Pankreasgänge derart, daß jeder derselben den Abflußweg eines mit dem anderen nicht

kommunizierenden Drüsengebietes bildet, kann bereits der Verschluß eines Ganges Retentionsvorgänge veranlassen. Ein Katarrh des Ausführungsganges führt nun zur Abstoßung und zum Zerfall der Epithelien, zur erhöhten Schleimabsonderung und zur Zersetzung des Drüsensaftes. Die organischen Zerfallsmassen können den Steinkern bilden, in und um welchen sich aus dem krankhaft veränderten Drüsensaft Kalksalze ablagern. Die Sialoangitis pancreatica dürfte somit in ähnlicher Art wie die Cholangitis und Cholecystitis als der steinbildende Katarrh (Naunyn) anzusehen sein.

Experimentell wurden nun Versuche zur Steinbildung gemacht, und zwar versuchte man entweder durch reine Stauung oder durch Infektion des Gangsystems oder durch Kombination der Stauung mit der Infektion Steine zu erzeugen. Die reine Sekretstauung, hervorgerufen durch die Unterbindung des Hauptausführungsganges, wurde, wie wir ja bereits gesehen haben, von den verschiedensten Autoren ausgeführt, nicht allein um eine Steinbildung zu veranlassen, sondern vor allem zum Studium der L. J.; Steinbildungen wurden hierbei niemals beobachtet. Bei Infektion des Hauptganges mit dem Bacterium coli kam es meist zu einer Nekrose des Gangepithels sowie zur eitrigen Einschmelzung des Drüsengewebes. Carnot gelang es zwar, bei einer Bacterium coli-Injektion eine Stenose des Ausführungsganges herbeizuführen, doch nur Thiroloix konnte durch Injektion von sterilem Ruß in den Ductus Wirsungianus eine Steinbildung veranlassen; es kam hierbei zur Atrophie der Drüse und zur Ausbildung einer Cyste in der Cauda pancreatis, welche eine wasserklare Flüssigkeit mit zahlreichen stecknadelkopfgroßen, harten, unregelmäßig geformten Steinchen enthielt; auch der Hauptgang war mit kleinen Konkretionen erfüllt. Eine Kombination von Stauung und Infektion als Grundlage der Steinbildung nahm Lazarus bei Hunden folgendermaßen vor: Das dem Pankreas anliegende Duodenum wurde zirkulär mittels Seidenligaturen bis auf ein kielfederdickes Lumen verengt. Das Ergebnis war eine derart intensive, hämorrhagische Entzündung der Darmschleimhaut, daß die Mündungsstellen der Pankreasgänge infolge der Schleimhautschwellung mit bloßem Auge nicht mehr zu erkennen waren; nach weiterer Umbindung eines randständigen Drüsenläppchens war nach 40 Tagen eine erbsengroße Erweichungscyste zur Ausbildung gelangt. Die Wandung dieser Cyste bestand aus Granulationsgewebe, der Cysteninhalt stellte eine graugelbe Flüssigkeit dar, in welcher sich Zelldetritus und verfettete Zellen fanden; kulturell ließ sich das Bacterium coli nachweisen. In dieser Cyste fand sich ferner ein über stecknadelkopfgroßes, weiches Konkrement vor, welches histologisch schollig zerfallene, mitunter fest verbackene Epithelzellen erkennen ließ. Das übrige Drüsengewebe, in welchem teils um, teils innerhalb der Läppchen Umstechungsnähte angelegt waren, bot das Bild der interstitiellen Pankreatitis mit geringer Erweiterung der Speichelgänge. Die abgestoßenen und zusammengeballten Epithelien bildeten somit das weiche, organische Gerüst des

stecknadelkopfgroßen Konkrementes. Diese experimentellen und anatomischen Befunde gewähren einen Einblick in den Zusammenhang zwischen Duodenalkatarrh und Pankreolithiasis. Die entzündliche Schwellung der Darmschleimhaut kann nämlich das Lumen der Papilla Vateri verlegen und sich weiterhin auf den Ductus Wirsungianus fortpflanzen. Die Entzündung der Gangschleimhaut führt zur Desquamation des Epithels und zur Zersetzung des Pankreassekrets. Die zerfallenen und abgestoßenen Gang- und Drüsenepithelien können sodann durch den aus den Schleimdrüsen der Ausführungsgänge abgesonderten Schleim aneinander gekittet werden und auf diese Weise den mikroskopischen Urkern eines Konkrementes bilden; dieser wächst durch Anlagerung neuer Epithelien und führt bei dem engen Lumen der Ausführungsgänge bereits frühzeitig zu Wegstörungen und zur vollständigen Sekretstauung. Der Circulus vitiosus ist nun geschlossen; aus dem gestauten Sekret können Kalkmassen ausfallen, welche sich um den weichen Urkern anlagern. Der Eiweißgehalt der zerfallenen Epithelzellen dürfte nämlich die Kalkausscheidung befördern, wie es Naunyn für die Ausscheidung des Bilirubinkalkes in der gestauten Galle nachgewiesen hat. In seltenen Fällen können auch Bakterien der Kern von Steinen bilden, wie es Giudiceandrea bei zwei Fällen von Pankreassteinen im Zentrum eines aus Kalk und Detritus bestehenden Konkrementes nachweisen konnte: er fand im ersten Fall Bazillen, die dem Bacterium coli glichen, im zweiten Falle die verschiedensten Kokken und Bazillen. Auch Galippe fand in den Mundspeichelsteinen, welche in ihrer Struktur und Bildung den Pankreassteinen ähneln, verschiedene Bakterien.

Zusammenfassend kann also gesagt werden: Aus dem normalen Bauchspeichel erfolgt kein Kalkniederschlag, erst durch den krankhaften Zerfall der Epithelzellen und die Zersetzung des Pankreassekretes, welche vorzugsweise durch eine aufsteigende bakterielle Infektion vom Darm her (Sialoangitis et Pancreatitis ascendens) erfolgen, dürfte es zum Ausfallen der anorganischen Bestandteile kommen. Die ersten Anlagen der Pankreassteine bilden die Zerfallprodukte der Schleimhaut und der Drüsenepithelien, welche durch Aufnahme von Salzen konsolidiert werden.

Außer dieser Steinbildung auf dem Wege des steinbildenden Katarrhs gibt es auch noch andere, allerdings recht seltene Entstehungsmöglichkeiten im Gefolge von Nekrosen und Indurationen arteriosklerotischer, alkoholischer und luetischer Genese (Lazarus). Dagegen ist auch dem Pankreascarcinom ein ätiologisches Moment für die Steinbildung zuzusprechen, während umgekehrt für die Entstehung von Pankreascarcinomen die Steinbildung wohl kaum in Frage kommen dürfte. *)

*) Während die Carcinome der Gallenblase sich fast regelmäßig an Gallensteinleiden anschließen, ist der primäre Pankreaskrebs nur selten mit Steinbildung verbunden; im Vergleich zu der relativen Häufigkeit des Pankreascarcinoms, welches nach den Angaben von Ancelet 60 % aller Pankreaserkrankungen bildet, fällt dieses seltene Zusammentreffen von Carcinom und Steinbildung noch mehr ins Gewicht. Diese Tatsache erscheint umso auffallen-

Bei den Nekrosen und Indurationen kann das absterbende Gewebe mit den in Lösung befindlichen Kalksalzen eine innige Verbindung eingehen. Nach Auflösen des Kalkes bleibt dann ein organisches Gerüst übrig, welches aus Zellresten besteht. Lazarus beschreibt einen derartigen Fall, wo die einzelnen nekrotischen Drüsenzellen mit Kalksalzen imprägniert waren; in den teils noch an der Grundmembran haftenden, teils bereits in das Lumen abgefallenen Zellen fanden sich feinste mikroskopische Einlagerungen von Kalkstäubchen, welche schließlich zur vollständigen Umwandlung einzelner Acini in Kalkkörnchen geführt hatte; normale Acini oder L. J. waren in keinem Drüsenabschnitt mehr nachweisbar. Die genetische Grundlage der geschilderten Drüsenverkalkung bildete eine bis in die feinsten Äste der Pankreasarterien vorgeschrittene Gefäßklerose, welche auch zur Induration der ganzen Drüse geführt hatte.

An sich stellt ja die Pancreolithiasis ein recht seltenes Ereignis dar. Möckel teilt z. B. mit, daß unter 24 000 Sektionen am Leipziger Pathologischen Institut sich nur 6 Fälle von Pankreassteinen fanden. Die Mitteilungen aus anderen pathologischen Instituten ergeben ähnliche Zahlen, sodaß durchschnittlich auf etwa 2- bis 3000 Sektionen ein Fall von Pankreassteinen kommt (Kretz, Opie, Rosenthal, Pitt u. a.). Möckel konnte bis zum Jahre 1915 etwa 170 Fälle von Pankreassteinen sammeln.

Über die Lokalisation der Pankreassteine läßt sich Folgendes sagen: Die größten Steine liegen gewöhnlich vor der Papille, in dem bekanntlich engsten Teil des Ausführungsganges. Die Konkremente werden durch den Saftstrom bis vor die Mündung des Ausführungsganges geschwemmt, bleiben daher an dieser engen Stelle liegen und können daselbst zur vollständigen Verstopfung des Ganges führen. Die absolute Sekretstauung befördert nun distalwärts die Bildung von Niederschlägen in dem Hauptgang und seinen Nebenästen; diese Auffassung erklärt das fast regelmäßige Vorhandensein zahlreicher Steine in dem Ductus hinter dem in der Mündungsstelle eingeklemmten Hauptkonkrement.

Überaus verschieden ist die Größe der einzelnen Steine: sie schwankt von mikroskopischer Kleinheit bis zu mehreren Zenti-

---

der, als die Pankreassteine infolge ihrer ungewöhnlich rauhen Oberfläche und ihrer zackigen Vorsprünge häufig narbige und ulceröse Vorgänge in ihrer Umgebung veranlassen. Pankreascarcinome neben Pankreassteinen wurden bisher nur von Cowley, Portal, Eller, Friedreich und Schupmann veröffentlicht, doch läßt kein Fall mit Bestimmtheit den Schluß auf eine primäre Steinbildung und eine sekundäre, durch den Reiz der Konkretion hervorgerufene Carcinombildung zu. In Schupmann's Fall handelt es sich um eine Induration des Pankreas mit einem Carcinom im Schwanzteil und einem ästigen Konkrement im Ausführungsgang innerhalb der Krebsregion. Die Ursache der Steinbildung lag somit nicht in der Sekretstauung, denn der Ausführungsgang war im übrigen Drüsenteil vollständig frei, sondern möglicherweise in der durch das Carcinom bedingten chemischen Umsetzung des Sekretes (Schupmann). Die histologische Untersuchung eines in jüngster Zeit dem pathologischen Institut Marburg zugeschickten Pankreas (J. 278/27), von einer 60jährigen Frau stammend, ergab ein ausgedehntes adenomatöses Carcinom des Mittelstückes, im Schwanzteil reichlich Fettgewebsnekrosen, und im ziemlich unveränderten Kopfteil fand sich in einigen kleinen Ausführungsgängen verkalktes Sekret.

meter Länge bei einem Durchmesser von über 1 cm. Derartig große Steine wurden z. B. von Schupmann, v. Recklinghausen, Ruth u. a. beobachtet und beschrieben. Auch die Zahl der Steine unterliegt großen Schwankungen: Solitärsteine sind höchst selten und werden meist zufällig entdeckt, Lazarus und Taylor z. B. fanden je einen Solitärstein. In der Regel findet man jedoch in den Berichten, daß die Konkremente die Gänge an- und ausfüllen (Opitz, Baumel, Müller) oder zu hunderten vorkommen (Hirschfeld). Das darf nicht wundernehmen, denn nach den Feststellungen von Opitz treten die Konkremente in 50 Prozent der Fälle als mörtel- oder sandartige Massen, in 24 Prozent als Steine oder Grieß auf; somit wären nur in 26 Prozent der Fälle zahlenmäßige Angaben möglich. Eine Zusammenstellung von Ancelet ergibt durchschnittlich etwa 15—25 Steine.

Wie in der Größe und Zahl, so variieren die Steine auch hinsichtlich ihres Gewichtes, das jedoch verhältnismäßig selten bestimmt worden ist; am meisten interessierten natürlich die großen Steine, ein von Schupmann beschriebener wog 12,5 g. Das spezifische Gewicht betrug dabei 1,4.

Eine große Mannigfaltigkeit besteht in der Form der Konkremente. Sie werden als spindel-, walzen-, eiförmig, korallenartig, polygonal usw. charakterisiert. Auffallend ist die fast regelmäßig höckerige bis rauhe Oberfläche der Steine, die von allen Autoren erwähnt wird; meist besitzen die Steine noch kleine Zacken und stachelige Ausläufer. Die Bildung von Facetten, die bei Gallensteinen so oft beobachtet wird, tritt bei den Pankreassteinen sehr selten auf; Möckel berichtet im ganzen nur über 4 Fälle von facettierten Steinen, die Kretz, Fleiner, Einhorn und Link mitgeteilt haben.

Die Konsistenz der Steine hängt von dem Material ab, aus dem sie aufgebaut sind. Bestehen die Konkremente aus organischen Substanzen, so sind sie weich. Nach Einlagerung von anorganischen Bestandteilen entstehen Steine, die als bröckelig, zerbrechlich, mörtelartig und hart bezeichnet werden. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß Phosphatsteine weniger hart als Carbonat- und Oxalatsteine sind (Lazarus). An der Peripherie sind die Steine, wie der Durchschnitt zeigt, meist härter als in der Mitte (Kretz). Gewöhnlich sind sie amorph, nur Moynihan und Marchand beobachteten Steine, die eine kristallinische Beschaffenheit hatten. Bei den aus organischer und anorganischer Substanz zusammengesetzten Steinen bildet der organische Teil das Gerüst des Steines. In ihm sind Epithelien (Lazarus), Gewebstrümmer (Giudiceandra, Lazarus), Cholesterin (Müller, Moynihan, Baldoni), Leukozyten (Lazarus), Fettsäurenadeln (Müller), Fibrin (Lazarus-Wilson), Mucin, Leucin und Tyrosin (Baldoni), Xanthin (Opitz, Baldoni) gefunden worden. Von den anorganischen Substanzen treffen wir hauptsächlich Calciumcarbonat, Calcium-, Magnesium- und Natriumphosphat, Calsiumsulfat und -chlorat (Oser, Lazarus). Selten bestehen die Steine nur

aus einem der genannten Salze; sie setzen sich gewöhnlich aus Mischungen der genannten Substanzen zusammen. Genauere chemische Untersuchungen zeigen deutlich den geringen quantitativen Anteil der organischen und die überwiegende Beteiligung der anorganischen Substanz; bei letzterer fällt wiederum der hohe Prozentsatz von kohlensaurem Kalk auf, der sich zwischen 70 und 95 Prozent bewegt; die organische Substanz beträgt durchschnittlich etwa 1 Prozent; der Rest verteilt sich auf die oben erwähnten Salze. Ähnliche chemische Zusammensetzung zeigen nach Lazarus auch die Steine anderer Speicheldrüsen.

Die Farbe der Steine ist weiß bis grauweiß (Möckel). Gelegentlich wurden auch gallig imbibierte Steine in der Gegend der Papilla Vateri gefunden, während die distal gelegenen Steine weiß aussahen (Müller). Daß andrerseits auch Ueberwanderungen von Gallensteinen in den Pankreasgang vorkommen, beweisen diesbezügliche Mitteilungen von Portal.

Die durch die Steinbildungen bedingten Vorgänge im Parenchym bewirken schon makroskopische Veränderungen des Pankras wie Karakascheff, Möckel, Heiberg, Lazarus u. a. berichten. Das Pankreas ist in solchen Fällen meist verkleinert, geschrumpft; es erscheint verkürzt und verschmälert. Lazarus berichtet von einem Fall, wo das Pankreas im Kopfteil entsprechend groß war, nach dem Mittelstück und Schwanzteil spitz zulief und eine Gesamtlänge von nur 8 cm aufwies. Es kann ferner das Pankreas von Fettgewebe durchwachsen sein und auf diese Weise eine normale Größe vortäuschen. Nicht selten erscheint die Oberfläche höckerig; mitunter kann man die Konkremente im erweiterten Gang von außen her durchfühlen. Bei hochgradigerer Steinbildung ist der Hauptgang, ebenso wie die Nebengänge mit Steinmassen vollgepfropft, sodaß eine Sondierung des Ganges von der Papille aus auf Widerstand stößt und mißlingt; in diesen Fällen ist das Parenchym größtenteils zugrunde gegangen und unter Verlust seiner Läppchenzeichnung bindegewebig umgewandelt.

Ungleich wichtiger als diese makroskopischen Befunde sind nun im Hinblick auf die innere und äußere Funktion des Pankreas die histologischen Veränderungen des Parenchyms. M. B. Schmidt beschreibt 1902 den histologischen Befund eines Falles von Pankreassteinen folgendermaßen: Das Parenchym ist um die erweiterten Ausführungsgänge stark reduziert und stellenweise fehlt jedes Drüsengewebe; wo solches noch vorhanden ist, besteht es selten aus gewöhnlichen Drüsenschläuchen, sondern meist aus auffallend großen L. J., deren oft 20—30 nebeneinander liegen, und zwar ist eine solche Gruppe gewöhnlich in derbes Bindegewebe eingesetzt und jede Insel von einer besonderen fibrösen Hülle umgeben; sonst unterscheiden sie sich nicht von den normalen Inseln. Stellenweise grenzen die Inseln noch an übrig gebliebenes Drüsengewebe, und M. B. Schmidt ist der Ansicht, daß diese Zunahme an Zahl und Größe der Inseln auf einer Neubildung von Inseln aus Arcinusgewebe beruhe; die

gleiche Umbildung beobachtete er auch bei starker seniler Atrophie des Pankreas ohne Auftreten von Diabetes. Möckel gibt die histologische Untersuchung eines Falles von Pancreolithiasis (die 49jährige Patientin war an Lungentuberkulose gestorben, Zucker war im Urin nicht gefunden worden) folgendermaßen wieder: „In sämtlichen aus Kopf, Körper und Schwanz des Pankreas hergestellten Schnitten tritt die starke Vermehrung des Bindegewebes zwischen den einzelnen Läppchen auffallend hervor. Die unregelmäßige Form dieser Läppchen ist, wie sich bei schwächerer Vergrößerung besonders deutlich ergibt, bedingt durch die sie umgebenden straffen, ziemlich dicken Bindegewebsstränge. Die innerhalb dieser Bindegewebszüge liegenden Acini und Inseln sind gut erhalten. Die Tubulizellen enthalten regelmäßig Körnchen, die besonders im basalen Teil der Zelle dicht zusammenliegen und sich mit Pyronin leuchtend rot färben. Die Kerne haben teils mehr runde, teils mehr ovale Form und deutliche Chromatinfärbung. Die Inseln sind reichlich vorhanden; kleinere Inseln liegen entweder einzeln oder in Gruppen innerhalb der vollkommen erhaltenen Läppchen und werden nirgends von einer Bindegewebskapsel umgeben; ihre Zellen grenzen vielmehr dicht an Tubulizellen. An allen diesen kleinen Inseln lassen sich Bildungen erkennen, die als Uebergänge von Inseln in Tubulizellen zu deuten sind. Manche der am Rande der Inseln gelegenen Zellschleifen zeigen sich infolge der Wucherung ihrer Zellen buckelig verdickt und an ihrem Ende kölbchenförmig aufgetrieben. An einigen von diesen Zellen sind bei der Methylgrün-Pyronin-Färbung sehr reichlich die sonst nur spärlich vorhandenen kleinen und regelmäßigen, leuchtend roten Körnchen zu sehen; sie sind von den Tubulizellen nicht mehr zu unterscheiden. Einzelne größere Inseln liegen allein innerhalb des Binde- und Fettgewebes; ihre polygonalen Zellen, in denen runde oder ovale Kerne liegen, sind zu ein- oder mehrreihigen schönen Schleifen geordnet, die nicht nur untereinander, sondern auch zwischen dem peripher gelegenen und dem sie umgebenden Bindegewebe ziemlich breite Lücken lassen. Diese können nicht durch Schrumpfung entstanden sein, weil die Präparate auch sonst für Vorgänge solcher Art keine Anzeichen bieten.“ Lazarus fand folgendes histologisches Bild bei einem Fall von Induratio fibroadiposa et lithiasis pancreatis (Todesursache bei dem 66 jähr. Patienten war eine Pneumonie, es bestand kein Diabetes): „Es handelt sich um eine chronische interstitielle Pancreatitis. In ein fibrilläres, kernreiches, stellenweise kleinzellig infiltriertes Bindegewebe sind zahlreiche Ductuli eingelagert. Die sekundären und tertiären Speichelgänge sind besonders in der Umgebung des Hauptganges beträchtlich vermehrt und mit einem deutlichen Zylinderepithel ausgekleidet. Stellenweise tragen die Gänge teils solide, teils bereits kanalisierte Sprossenbildungen; die bindegewebig verdickte Wand übertrifft mitunter das Ganglumen erheblich. Das eigentliche acinöse Gewebe ist vollständig geschwunden; in dem an dessen Stelle getretenen, reichlich entwickelten Fettgewebe verlaufen markhaltige Ner-

venfasern, ferner zahlreiche Arteriolen mit verdickter Media und Adventitia, an welche sich eine perivasculäre Bindegewebsproliferation anschließt. Auffallend ist der Reichtum an wohlerhaltenen L. J., welche teils mitten im Fettgewebe, teils im Bindegewebe besonders in der Umgebung größerer Speichelgänge liegen." Handelte es sich bei diesen drei Fällen von Pankreassteinen um zufällige Nebenbefunde, die keine Symptome in Form des Diabetes gemacht hatten, so stellt bei dem nächsten Fall, den ebenfalls Lazarus mitteilt, der Diabetes die Todesursache dar: Seit einem halben Jahr bestand bei dem 34jährigen Patienten starkes Durstgefühl, große Mattigkeit und auffallende Gewichtsabnahme; in der Klinik wurde Zucker im Urin gefunden. Die durchschnittliche Menge betrug 100—150 g täglich. Unter zunehmender Kachexie trat, nachdem auch reichliche Eiweißmengen im Urin aufgetreten waren, ziemlich plötzlich der Tod ein. Makroskopisch zeigte das Pankreas grobhöckerige Beschaffenheit, beim Betasten fühlt man zahlreiche, sich gegeneinander reibende Konkremente in dem offenbar stark erweiterten Pankreasgang. Nach dem Aufschneiden finden sich in den dilatierten Haupt- und Nebengängen in einer trüben, weißlichen Flüssigkeit von zähflüssiger Beschaffenheit 22 große Konkremente neben sehr vielen kleinen. Von eigentlichem Pankreasgewebe ist weder am Kopf noch an den sonstigen Teilen viel zu erkennen. Histologisch zeigte sich, daß das Parenchym ungemein starkvon Fett-, teils von Bindegewebe durchwachsen und nur an einigen wenigen Stellen erhalten ist. Die erheblich ausgedehnten Drüsengänge sind meist mit strukturlosen, auf dem Durchschnitt rundlichen, mit Eosin rötlich gefärbten Massen angefüllt. Das zylindrische Epithel der größeren und das kubische der kleineren Ausführungsgänge erscheint ziemlich niedrig und an die Gangwand angepreßt. Die Acini sind spärlich vorhanden und stark degeneriert, die Zellkerne sind unregelmäßig gestaltet, bläschenförmig gequollen und sehr chromatinarm, sodaß das Innere eine helle homogene Masse darstellt. Nur bei einigen ganz vereinzelten Acini ergibt sich aus Form und Anordnung der Zellen, daß sie einigermaßen gut erhalten sind; ihre Kerne haben rundliche Form und zarte Chromatinfärbung. Vielfach zeigen sich Bilder, die darauf hindeuten, daß eine Rückbildung von Pankreasgewebe in Inselgewebe in größerer Ausdehnung stattgefunden hat. Die L. J., die im Gegensatz zu den Acini in allen Teilen des Pankreas, besonders aber im Schwanzteil zahlreich vorkommen, sind gut erhalten. Sie liegen zumeist frei im auffallend stark vermehrten, von zahlreichen Lymphocyten durchsetzten Bindegewebe. Ihre Anordnung ist oft gruppenförmig, viele Inseln sind auffallend groß. Die Inselzellen zeigen nirgends hydropische Veränderung oder Vakuolisierung des Protoplasmas, sie sind ein- oder mehrreihig in deutlichen Schleifen angeordnet; ihr feingranulierter Zelleib ist besonders gut bei der Färbung mit Methylgrün-Pyronin zu erkennen. Die Zellkerne haben runde bis ovale Formen mit zartem Chromatingerüst.

Bei den beiden uns zur Verfügung stehenden Fällen*) von Steinbildung im Pankreas ließen sich nun folgende Befunde erheben: Im Fall I (J. 1098/25) handelt es sich um einen 26jährigen Patienten aus dem Landkrankenhaus Kassel; die Organe wurden dem Pathologischen Institut Marburg zur histologischen Untersuchung zugeschickt. Der Krankengeschichte, die mir zur Einsichtnahme von Herrn Chefarzt Prof. Dr. Toennissen gütigst überlassen wurde, wofür ich ihm sehr zu Dank verpflichtet bin, sind folgende Angaben zu entnehmen: Pat. wurde in bewußtlosem Zustand in die Klinik eingeliefert. Die Ehefrau berichtet folgendes: Während Pat. früher stets gesund gewesen sein soll, fühlte er sich seit 3 Wochen nicht mehr wohl (er wurde vor 8 Tagen aus dem Gefängnis entlassen, nachdem er eine Gefängnisstrafe von drei Monaten beendet hatte). In der letzten Woche trat Verschlechterung des Befindens ein: Klagen über Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und Durstgefühl. Der zu Rate gezogene Arzt stellte Zucker im Urin fest und überweist den Pat. dem Krankenhaus mit der Diagnose Coma diabeticum.

Status: Coma diabeticum, deutlicher Obstgeruch, die Pupillen reagieren, Sensorium getrübt, nur für ganz kurze Momente klarer, Atmung typisch tief, Herztöne rein und leise, Puls klein und regelmäßig. Im mittleren Epigastrium besteht Druckschmerz. Im Urin findet sich Eiweiß in Spuren, Zucker- und Acetessigsäureproben sind stark positiv.

Verlauf: Pat. erhält Insulin und Herzmittel. Daraufhin bessert sich die Benommenheit, auch die große Atmung geht zurück. Weiterhin täglich Insulin und Herzmittel; trotzdem tritt am 3. Tage nach der Aufnahme unter zunehmender Herzschwäche der Exitus letalis ein. Die Zuckermengen im Urin betrugen an den beiden ersten Tagen etwa je 70 g., am letzten Tage 240 g., die Proben auf Aceton waren stets positiv. Der histologische Befund der anderen eingeschickten Organe war folgender: In der Leber ziemlich ausgebreitete Verfettung der Sternzellen, aber auch der Leberzellen. In den Nieren sehr umfangreiche Fettstoffablagerung in den Hauptstücken, etwas geringer in den Schaltstücken, ziemlich reichlich auch in den Schleifenepithelien. In der Milz ein umschriebener Infarkt mit Organisation des Embolus im zuführenden Gefäß.

Die anatomische Diagnose lautete: (Diabetes mellitus). Lithiasis et Cirrhosis pancreatis. Steatosis hepatis et renis utriusque. Pleuritis adhaesiva dextra. Infarctus anaemicus lienis.

Makrokopische Beschreibung des Pankreas: Das 13 cm lange und im Kopfteil etwa 3 cm breite Pankreas ist stark von Fettgewebe durchwachsen, besonders in dem etwas schmäleren Schwanzteil. Der Ductus pancreaticus mündet gemeinsam mit dem Ductus choledochus auf der Papilla Vateri ins Duodenum. Beim Sondieren und Aufschneiden des Pankreasganges vom Duodenum aus finden sich im Kopfteil des erweiterten Ganges kleine, gelblichweiße, meist länglich oval gestaltete Steinchen von etwa Kleinerbsengröße und höckeriger, rauher Oberfläche; auch in den

*) Vergl. Versé (Lit. Nr. 99).

kleinen dilatierten Nebengängen im Kopfteil finden sich noch mehrere Konkremente von gleicher Beschaffenheit. An der Grenze zwischen Kopfteil und Mittelstück ist das Pankreas nach hinten abgeknickt, an dieser Stelle füllen mehrere Steinchen das Lumen des Hauptganges ganz aus und bewirken dadurch einen völligen Verschluß des Ganges. Der Schwanzteil des Ductus pancreaticus ist auch erweitert, enthält aber keine Steine. Auf dem Durchschnitt zeigt sich, daß das Parenchym außerordentlich reduziert und atrophisch ist, eingehüllt und durchwachsen von reichlichem Fettgewebe. Besonders im Schwanzteil ist diese Fettdurchwucherung sehr ausgesprochen und das Parenchym sehr spärlich. Im Kopfteil und Mittelstück ist die Läppchenzeichnung im ganzen zwar noch erhalten, aber sehr stark durchsetzt von weißlich erscheinenden bindegewebigen Partien; das Gewebe fühlt sich hier sehr derb an. Infolge dieser fibrösen Atrophie und Schrumpfung des Pankreas resultiert eine S-förmige Krümmung des Hauptganges im Mittelstück.

Die Gallenblase enthält keine Steine, auch die Gallenwege und das Duodenum zeigen nichts Besonderes.

Die zur histologischen Untersuchung verwandten Stücke aus den verschiedenen Teilen des Pankreas wurden — ebenso wie in Fall II — in Formol fixiert, in Paraffin eingebettet und gefärbt mit Haematoxylin-Eosin, zum Teil mit Pyronin-Methylgrün und nach van Gieson.

Histologischer Befund: Auf Schnitten durch den Kopfteil des Pankreas sieht man, daß zwischen einem sehr stark entwickelten Bindegewebe Reste des Parenchyms liegen. Das Bindegewebe durchzieht in breiten, straffen Zügen das Gesichtsfeld und umschließt dicht das Parenchym, es zeichnet sich durch mäßig viel Bindegewebskerne aus und läßt ziemlich diffuse Rundzellenanhäufung erkennen, die sich meist entlang den Gefäßen ausbreiten; weiterhin enthält das Bindegewebe noch reichlich größere und kleinere Gefäße und viele Nerven. Ein in der Mitte des Schnittes gelegenes größeres Lumen, dessen Epithelauskleidung fehlt, und das von einigen Bindegewebsanlagen und Rundzellen umgeben ist, erinnert lebhaft an einen großen Ausführungsgang, auch sonst finden sich recht zahlreiche mit kubischem Epithel ausgekleidete kleine Ausführungsgänge, deren Lumen mitunter etwas erweitert ist und gelegentlich einen homogenen Inhalt — offenbar Sekret — aufweist. Die Struktur des Acinusgewebes ist im allgemeinen gut erhalten, auch die Inseln lassen sich recht gut von den umgebenden Acini abgrenzen. An den Inseln fällt vor allem die Größe auf, sie messen in den beiden größten aufeinander senkrecht stehenden Durchmessern durchschnittlich 200 : 250 μ, die kleinsten 150 : 150 μ, die größten 400 : 350 μ gegen 100 bis 200 μ eines Durchmessers in der Norm beim Erwachsenen; es finden sich auf 50 qmm 43 Inseln. Fast in jedem der Parenchymläppchen findet sich eine Insel, die meist zentral in den kleineren, meist peripher in den größeren Läppchen liegt. Besonders die kleinen Läppchen lassen schon bei schwacher Vergrößerung erkennen, daß hier ein inniger Zusammenhang zwi-

schen den beiden Geweben besteht. Bei starker Vergrößerung bietet sich folgendes Bild dar: Zwischen den voll entwickelten und wohl erhaltenen Inselzellschleifen verlaufen reichlich Blutkapillaren. Rings um das Inselgewebe finden sich nun die Übergänge zum eigentlichen Acinusgewebe. Es sind dies Zellen, die in Anordnung, Gestalt und Färbbarkeit ihres Protoplasmas eine Mittelstellung zwischen Insel- und Acinuszellen einnehmen. Diese Zellen ähneln in ihrer Anordnung dem Acinusgewebe, sie liegen in buckeligen Zellschleifen zusammen und umschließen mitunter ein feines Lumen; ihrer Form nach sind es meist zylindrische Zellen; ihr Protoplasma ist etwas heller gefärbt als das der Acinuszellen und enthält weniger Zymogenkörnchen als jene. Deutliche Kernunterschiede sind nicht nachzuweisen. Diese Übergangszellen, die ja den sogenannten zentroacinären Zellen gleichen, finden sich fast konstant zwischen Inseln und Acini gelegen. Das sich gut färbende Acinusgewebe zeigt im übrigen in Anordnung und Struktur der Zellen mikroskopisch keine Veränderungen. Innerhalb der Läppchen finden sich keine Rundzelleninfiltrate, die ja im umgebenden Bindegewebe reichlich vorhanden sind, auch dringt das Bindegewebe nicht in die einzelnen Läppchen vor. An den Gefäßen im periacinären Bindegewebe lassen sich Veränderungen ihrer Wand nicht feststellen. Die Randpartien der einzelnen Schnitte werden von Fettzellen gebildet; diese Fettgewebsdurchwachsung erreicht besonders im Mittelstück und Schwanzteil des Pankreas höhere Grade. Auch im Mittelstück findet sich das Parenchym im Bindegewebe eingelagert; doch ist hier die Bindegewebswucherung vielleicht nicht so stark wie im Kopfteil des Pankreas; dafür macht das Bindegewebe aber nicht an den Parenchymläppchen Halt, sondern dringt in schmalen Zügen in die Acini vor und teilt auf diese Weise das Drüsenläppchen in einzelne Felder. Auch die Rundzelleninfiltration ist hier nicht so stark entwickelt wie im Kopfteil. Auffallend zahlreich finden sich kleinere Drüsenausführungsgänge, die teils im Längs-, teils im Querschnitt getroffen sind und ziemlich dicht zusammen liegen; im übrigen liegen sie frei im Bindegewebe, ohne in nähere Beziehung zu den Acini zu treten; ihr kubisches Epithel ist durchweg gut erhalten, das Lumen stellenweise etwas erweitert. Irgend welche Sprossungen der Drüsengänge sind nicht nachzuweisen. Was nun Acinusgewebe und Inseln betrifft, so besteht hier noch ein innigerer Zusammenhang zwischen beiden Geweben als im Kopfteil. Die Inseln liegen ausschließlich innerhalb der wohlgestalteten Acini; auch sind sie wieder vergrößert, erheblichere Größenunterschiede gegenüber den Inseln des Kopfteiles bestehen nicht. Es finden sich zwischen Inseln und Acinusgewebe wieder die oben schon beschriebenen Übergangszellen; die Gestalt der Inseln ist ungefähr sternförmig, es sieht aus, als ob die Inseln Ausläufer in das Acinusgewebe vorschickten. Von einer die Inseln umgebenden bindegewebigen Kapsel ist nirgends etwas zu bemerken. Im Schwanzteil des Pankreas erreicht die Bindegewebswucherung den höchsten Grad; das Parenchym ist infolgedessen bedeutend

spärlicher als in den anderen Teilen der Drüse. Die noch vorhandenen größeren Drüsenläppchen sind auch hier wieder durch Bindegewebszüge in kleinere Bezirke abgeteilt. Sonst bietet das Parenchym das gewohnte Bild: große Inseln, von Übergangszellen und von wenigem Acinusgewebe umgeben. Im Bindegewebe verstreut finden sich auch wieder zahlreiche kleine Ausführungsgänge mit ihrem kubischen Epithel; zum Teil zeigen diese Ausführungsgänge ganz deutlich kleine seitliche Sprossungen. An diese Sprossungen grenzen nun freiliegende Inselzellschleifen dicht an; an anderen Stellen liegen innerhalb einer gut ausgebildeten Insel Reste von diesen Drüsengängen, umgeben von Inselzellen und Blutkapillaren; wieder an einer anderen Stelle fällt der Reichtum von Kapillaren um eine Drüsengangsprossung auf. Diese Befunde sprechen durchaus für eine Bildung von L. J. aus diesen kleinen Drüsengängen, wie sie ja von verschiedenen Autoren beobachtet und beschrieben wurde. Durchschnittlich liegen in 50 qmm 55 Inseln, etwa ebenso viele wie im Mittelstück des Pankreas. Im straffen Bindegewebe findet sich außer einigen Rundzellenanhäufungen, zahlreichen Nerven und auch Gefäßen, die nichts Besonderes zeigen, ein quergetroffener, größener Ausführungsgang, seine zylindrische Epithelauskleidung fehlt größtenteils, sein Lumen ist leer. Schließlich fällt noch die besonders starke Fettgewebsdurchwucherung des Präparates auf, die vom Rande her vordringt; vereinzelt finden sich auch schon innerhalb des Bindegewebes einige Fettzellen.

In unserm 2. Falle (S. 270/26) handelt es sich um den 37 jährigen ledigen Kaufmann Heinz K., der am 22. August 1926 in die Medizinische Klinik Marburg aufgenommen wurde und dort am 1. September 26 ad exitum kam. Die Krankengeschichte die mir Herr Prof. Schwenkenbecher in liebenswürdiger Weise zur Verfügung stellte, wofür ich an dieser Stelle meinen Dank ausspreche, ergibt folgendes Krankheitsbild:

Anamnese: Mit 28 Jahren Pneumonie, sonst stets gesund gewesen. Während des Krieges wurde Pat. öfter wegen Furunkulose behandelt. 1924 Furunkel an der Unterlippe. Im Oktober 25 klagte Pat. über starkes Durstgefühl; da Zucker im Urin gefunden wurde, kam Pat. daraufhin kurze Zeit in Krankenhausbehandlung. Nach geringer Besserung mußte er sich im Juni 26 wieder in ärztliche Behandlung begeben. Seit dieser Zeit fühlt sich Pat. stets sehr müde und matt und hat sehr großen Durst, er klagt über Darmbeschwerden: abwechselnd Durchfall und Verstopfung. Seit April starke Abmagerung trotz großen Appetits. Zuletzt befand sich Pat. auf der Wanderschaft.

Der Aufnahmebefund ergibt nichts Besonderes: Pat. ist von mittlerer Größe und in stark reduziertem Ernährungszustand, Körpergewicht 45 kg.

Verlauf: Es gelingt bald den Pat. zuckerfrei zu machen bei 100 g Kohlehydraten täglich; auch Aceton und Acetessigsäureproben sind negativ. Nach einigen Tagen treten unvermittelt Durchfälle auf, die ausgesprochene Fettstühle darstellen. Nach Pankreongaben verschwinden die Durchfälle, treten aber sofort

nach Absetzen des Pankreons wieder auf. Allmählich verschlechtert sich der Zustand des Pat. dauernd; Pat. ist zwar bei Diät zuckerfrei, doch bestehen die Durchfälle weiter. Unter zunehmender Schwäche und Dyspnoe erfolgt ziemlich plötzlich der Exitus.

Aus dem Sektionsbefund (S. 270/26) (Obduzent: Dr. Kückens) sei unter Hinweglassung alles Nebensächlichen kurz hervorgehoben: Das Pankreas ist 15 cm lang und etwa 2 cm breit, der ganze Schwanzteil ist in einen schmalen, etwa daumendicken Strang umgewandelt, der Kopfteil ist etwas umfangreicher. Schon bei äußerer Betastung fühlt man vor allen Dingen im Kopfteil kleine knirschende Steine dicht unter der Oberfläche durch, die das ganze Pankreas durchsetzen. Von der Papilla Vateri aus wird der Ductus choledochus sondiert und erweist sich für die Sonde durchgängig; bei Druck auf die Gallenblase entleert sich auch Galle aus der Papilla Vateri. Neben dieser Papille liegt noch eine zweite Papille, der Mündungsgang des Ductus pancreaticus. Bei Eröffnung des Hauptganges sieht man, daß dieser direkt hinter der Einmündungsstelle ins Duodenum hochgradig dilatiert ist und etwas trübe milchige Flüssigkeit enthält. Beim Sondieren des Ganges nach dem Schwanzteil zu stößt man auf eine große Anzahl von weißlichen, zackigen Konkrementen, die teilweise in Walzenform zusammenliegen; schneidet man den Hauptgang weiter auf, so trifft man an der Grenze zwischen dem vorderen und mittleren Drittel des Pankreas auf eine größere höhlenartige Ausbuchtung des Hauptganges, die ebenfalls mit Steinen angefüllt ist. Bis zum Schwanzteil hin ist der Hauptgang enorm erweitert (stellenweise beträgt der Durchmesser des Ganges bis zu 2 cm) und ist mit zahllosen, grauweißlichen, unregelmäßigen Konkrementen vollgefüllt. Außerdem sieht man noch durch die Gangwand kleine, weißliche Steine durchschimmern, die offenbar in den Nebengängen liegen und diese zum Verschluß gebracht haben. Die Größe der Steine bewegt sich zwischen Linsen- bis Bohnengröße; ihre Gestalt ist meist längs oval, doch finden sich auch völlig unregelmäßig gestaltete Steine mit warzenförmigen Vorsprüngen. Das Pankreasparenchym ist außerordentlich verschmälert und bildet nur noch eine dünne Hülle um den steingefüllten Hauptgang; es zeigt auf dem Schnitt eine weißliche, mattglänzende Farbe, die Läppchenzeichnung ist nicht mehr zu erkennen. Im Schwanzteil des Pankreas findet sich eine etwa kastaniengroße Cyste mit klarer Flüssigkeit; die Cystenwand läßt nichts mehr von Pankreasgewebe erkennen, sie zeigt an umschriebener Stelle eine bräunliche Verfärbung. Eine Kommunikation mit dem erweiterten Pankreasgang besteht nicht, auch finden sich keine Steine in der Cyste. Die Sondierung des Pankreasganges zur Papilla Vateri hin ergibt, daß ein zu letzterer führender Gang nicht vorhanden ist, daß dagegen nur ein Nebenausführungsgang besteht, der in die oben erwähnte accessorische Papille hineinmündet und sondierbar ist. Die Steinbildung im Pankreaskopfe hat auch den Ductus choledochus insofern in Mitleidenschaft gezogen, als es durch den Druck

zu einer Gallenstauung in ihm gekommen ist, wodurch der zur Leber hin gelegene Abschnitt des Ductus choledochus und die beiden Ductus hepatici erweitert sind; das Lumen des zum Duodenum hin gelegenen Abschnittes des Ductus choledochus ist normal weit. In der Gallenblase findet sich zähflüssige dunkelgrüne Galle, keine Steine.

Von der histologischen Untersuchung ist zu erwähnen: In den beiden Unterlappen der Lungen finden sich vielfach ziemlich erhebliche bronchopneumonische Infiltrationen. In Leber und Nieren sehr starker Blutgehalt, aber keine Verfettung; Glykogen ist nirgends nachzuweisen. In den Hoden starke Bindegewebsvermehrung, Spermatogenese ist nicht nachzuweisen. Im Herzmuskel nichts Besonderes, keine Glykogenablagerung. Die milchige Flüssigkeit aus dem Pankreasgang und der Pankreascyste enthält diastatisches Ferment. Das Blutserum ist lipaemisch getrübt.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete: (Diabetes mellitus). Lithiasis gravis pancreatis; atrophia et induratio fibrosa pancreatis. Cicatrix et stenosis cirumscripta et ectasia cystica partis distalis ductus pancreatis. Ductus pancreaticus accessorius Santorini persistens; Lipaemia mediocris. Cachexia extrema; atrophia organorum omnium. Atrophia gelatinosa telae adiposae pericardii, omenti maioris et minoris mesenteriique. Atrophia fusca cordis. Bronchopneumonia confluens loborum inferiorum; bronchitis, pleuritis adhaesiva bilateralis. Enteritis catarrhalis levis.

Histologischer Befund des Pankreas: Ein großer Schnitt durch den Kopfteil der Drüse zeigt, daß das ganze Präparat fast ausschließlich aus Bindegewebe besteht, nur an einigen wenigen Stellen sind noch spärliche Parenchymreste vorhanden. Das Bindegewebe ist größtenteils schon älter, es enthält wenige langgestreckte Bindegewebskerne und sieht fast homogen aus; das noch jüngere Bindegewebe ist erheblich kernhaltiger, lockerer und läßt mehr rundliche Kerne erkennen. Sonst fällt noch eine stärkere Rundzelleninfiltration des ganzen Gewebes auf, die sich sowohl um die Gefäße und Nerven, als auch um das Parenchym ausbreitet. Am Rande einiger Schnitte liegt eine peripancreatische Lymphdrüse mit einer katarrhalischen Entzündung ihrer Sinus, außerdem ist gelegentlich auch die Arteria lienalis im Schnitt getroffen. Auffallend ist der Nervenreichtum des Gewebes, ebenso zahlreich sind die Gefäße, mitunter stärker blutgefüllt, stets aber von Rundzelleninfiltraten in ihrem ganzen Verlauf begleitet; mikroskopisch finden sich an den Gefäßen keine Veränderungen. Vom Pankreasparenchym sind nur noch wenige Reste vorhanden: einige wenige Inseln, an einer Stelle ein Rest von Acinusgewebe und in einem lockeren Bindegewebe eine größere Anzahl von kleineren Ausführungsgängen. Auch ein großer Ausführungsgang ist noch im Schnitt getroffen, sein Lumen ist stark gefaltet, das auskleidende hochzylindrische Epithel fehlt stellenweise, zum Teil liegt es losgelöst frei innerhalb des Lumens. Die Struktur der Inseln ist stellenweise nicht gut

erhalten; die Inseln erscheinen zusammengeschrumpft und lassen mitunter spaltförmige Räume zwischen sich und dem umgebenden Gewebe frei. Die Inselzellen selbst sind noch recht gut erhalten, sie sind von polygonaler Gestalt und in mehr oder minder langen geraden oder gewundenen Schleifen angeordnet. Die Gestalt der Inseln ist oval bis kreisrund; auch in der Größe zeigen sie erheblichere Unterschiede untereinander; sie sind gegen die Norm meist nicht erheblich vergrößert und messen durchschnittlich 220 : 220 , die größten 375 : 225, die kleinsten 100 : 135 μ. Die Inseln finden sich derart spärlich, daß Inselzählungen nicht nötig sind, jedenfalls besteht eine hochgradige Verminderung der Inselzahl nicht nur im Kopfteil, sondern auch — wie wir sehen werden — in allen anderen Abschnitten des Pankreas. Die Inseln liegen fast ausschließlich isoliert im Bindegewebe, in Gruppen zusammen, stellenweise von einer stärkeren Rundzellenhäufung umgeben; irgendwelche Zusammenhänge zwischen dem Acinusgewebe und diesen Inseln bestehen nicht, nur an einer Stelle finden sich Inselreste in der Nähe des noch vorhandenen Drüsengewebes. Das Acinusgewebe ist auf einen kleinen Abschnitt beschränkt: es ist durch ein zellreiches Bindegewebe in einzelne kleinere Läppchen abgeteilt und setzt sich aus wohl erhaltenen, sich gut färbenden Acini zusammen. Inmitten der Acini finden sich auffallend viele, kleine Ausführungsgänge mit niedrigem Epithel, auch der Reichtum an Kapillaren ist beträchtlich. Innerhalb eines Drüsenläppchens findet sich in unmittelbarer Nachbarschaft eines Acinus die schon oben erwähnte kleine Insel, halbmondförmig von jenem umgeben; die zentroacinären Zellen sind in diesem Acinus besonders deutlich, die Insel selbst zeigt keine Besonderheiten. Die kleinen Ausführungsgänge liegen in einem lockeren Gewebe an mehreren Stellen des Schnittes gruppenweise zusammen. Sie stellen sich als schmale Röhren mit niedriger Epithelauskleidung dar, sehr oft zeigen diese Ausführungsgänge zahlreiche knospenartige Sprossungen nach allen Seiten; vereinzelt tragen diese Knospen hohes Epithel. Eine kleine Insel, die in der Nähe dieser Ausführungsgänge liegt, steht mit diesen in keinerlei Beziehung. Schließlich ist noch zu bemerken, daß die Drüsengänge von Rundzelleninfiltraten nicht umgeben sind. Im Mittelstück des Pankreas finden sich im großen und ganzen die gleichen Veränderungen wie im Kopfteil. Das Parenchym ist zum weitaus größten Teil durch ein wenig zellreiches Bindegewebe ersetzt; hier und da liegen wieder kleine Rundzellen, meist entlang den Gefäßen, die sich ebenso wie die Nerven in sehr großer Zahl vorfinden. Ein großes Gefäß, am Rande des Schnittes getroffen, stellt offenbar die Vena lienalis dar. Die wenigen vorhandenen Inseln sind gut erhalten, kaum vergrößert, sie liegen isoliert im Gewebe ohne Angrenzung an Acinusgewebe. Die im Kopfteil sehr zahlreich angetroffenen kleinen Drüsenausführungsgänge fehlen hier völlig. Das noch anzutreffende Acinusgewebe ist auf einen kleinen, am Rande gelegenen Rest beschränkt. Zwischen den einzelnen Acini liegen auffallend zahlreiche Kapillaren und gelegentlich auch kleinere

Drüsenausführungsgänge; an einer Stelle, wo an ein Drüsenläppchen einige Inselzellen angrenzen, finden sich wieder zwischen diesen beiden Gewebselementen die zentroacinären Zellen als Übergangszellen, die wir ja schon näher kennengelernt haben. An einem Schnitt aus einem anderen Teil des Mittelstückes bietet sich das gleiche Bild; nur sind hier die kleineren Drüsenausführungsgänge in größerer Zahl wiederzufinden.

An allen Schnitten von der vorderen Zystenwand des Pankreasschwanzes lassen sich weder Inseln noch Acinusgewebe nachweisen, auch die kleinen Drüsenausführungengänge fehlen völlig. Die ganze Zystenwand stellt eine einige Millimeter dicke Wand dar, die von einem straffen, wenig zellreichen, homogen erscheinenden Bindegewebe gebildet wird; eine die Zyste auskleidende Epithelschicht ist nicht vorhanden. Außer einer sehr starken perivasculären Rundzelleninfiltration und einer Auflockerung der Mediaschicht einiger Gefäße sind die zahlreichen Blutgefäße frei von Veränderungen; sonst sind die Kapillaren häufig noch etwas stärker gefüllt; eine etwas erweiterte größere Vene findet sich in der Mitte des Präparates. Die hintere Zystenwand stellt ebenso wie die vordere eine bindegewebige Auskleidung dar, worin Parenchym nicht mehr nachzuweisen ist. Das Bindegewebe ist in mehrreihigen, straffen Zügen angeordnet; inmitten dieser Bindegewebszüge liegen zwei kleine, langgestreckte Lymphknoten mit wenigen Keimzentren und einem leichten Sinuskatarrh. Sonst finden sich wieder reichliche Rundzellenanhäufungen um Gefäße und Nerven. An anderen Stellen der hinteren Zystenwand ist das Bindegewebe auffallend kernreich; außerdem findet sich über größere Gebiete des Präparates verstreut ein dunkles, graubraunes Pigment innerhalb der Bindegewebszellen abgelagert, bestehend offenbar aus Hämosiderin, das infolge einer Blutung ins Gewebe hier zur Ablagerung gekommen ist.

Es handelt sich also um zwei Fälle von Diabetes mellitus infolge Steinbildung im Pankreas bei Männern im mittleren Alter. Wie die Anamnese ergab, bestanden die Krankheitssymtome im Fall II bedeutend länger als im ersten Falle, und dementsprechend waren auch, wie der Sektionsbefund bestätigte, die makroskopischen Veränderungen des Pankreas hochgradiger; während im Fall I erst seit 3 Wochen subjektive Beschwerden bestanden haben, wurde im Fall II schon vor einem Jahr Zucker im Urin festgestellt, ja wenn man die auf Diabetes verdächtige Furunkulose, an welcher der Patient vor Jahren litt, noch berücksichtigt, so kann das Leiden schon 6—7 Jahre bestehen. Schließlich hatte bei dem chronischen Verlauf der Erkrankung im Falle II die Steinbildung derartige Veränderungen bedingt, daß neben der inneren Sekretion auch die äußere gestört wurde bezw. versagte: es traten Durchfälle auf, sogen. Pankreasfettstühle, die sich neben anderen Symptomen durch den Gehalt an unverdauten Fetten auszeichnen; daß es sich hier zweifellos um Störungen in der äußeren Sekretion des Pankreas handelte, ergab sich aus der prompten Wirkung des Pankreons: die Stühle wur-

den wieder normal. Über die Ursachen der Steinbildung lassen sich in beiden Fällen keine bestimmten Angaben machen, ebenso wenig wie über den genauen Zeitpunkt der Entstehung. Jedenfalls besteht die Möglichkeit einer steinbildenden Sialoangitis catarrhalis pancreatis als Folge eines Gastroduodenalkatarrhs — als ihrer, wie wir oben gesehen haben, häufigsten Entstehungsursache — zweifellos, während eine Cholecystitis, die durch Absteigen der Entzündung längs des Choledochus eine katarrhalische Entzündung des Pankreasganges hätte erzeugen können, als auslösende Ursache wohl nicht in Frage kommt, da in beiden Fällen weder Gallensteine noch makroskopische Veränderungen der Gallenblasenwand festgestellt werden konnten. Die Unterschiede im klinischen Verhalten der beiden Fälle finden sich auch im makroskopischen Befund der Bauchspeicheldrüsen wieder: Ist die Läppchenzeichnung des Parenchyms im Fall I wenigstens im Kopf und Mittelstück des Pankreas noch zu erkennen, so ist sie im Fall II vollkommen verloren gegangen. Während im Fall I die Zahl der in dem nur mäßig erweiterten Haupt- und den Nebengängen verteilten Steine eine immerhin begrenzte ist, so finden sich im enorm dilatierten Hauptgang des Pankreas des Falles II derartig viele Steine, daß das ganze Pankreas nur noch einen mit Steinen angefüllten Schlauch darstellt; auch ist noch neben den anderen höhlenartigen Ausbuchtungen des Hauptganges die in den obigen Ausführungen als besonders charakteristisch bezeichnete, durch Verlegung des Lumens der Papille infolge Steinansammlung entstandene Erweiterung des Hauptganges direkt hinter der Papille zu erwähnen. Außerdem findet sich im Pankreasschwanz des Falles II eine etwa kastaniengroße Cyste, die durch Stauung des Sekretes im Hauptausführungsgang infolge des chronischen Entzündungszustandes der Drüse entstanden sein dürfte. Bezüglich der Lokalisation der Cyste (nach Lazarus liegen die Cysten in 75 Prozent der Fälle im Schwanzteil) und dem Cysteninhalt — er enthält diastatisches Ferment — zählt dieser Fall zu den typischen; auch die häufig in der gefäßreichen Cystenwand durch Blutungen entstandenen Pigmentbildungen, die schon makroskopisch als dunkelbraune Fleckungen sich bemerkbar machen, konnten in unserem Fall festgestellt werden. Die Steine beider Bauchspeicheldrüsen zeigen typisches Verhalten: sie liegen besonders im Hauptgang, aber auch in den Nebengängen verstreut, ihre Größe schwankt zwischen Linsen- bis Bohnengröße, während die manchmal zu beobachtenden mörtel- oder grießartigen Massen fehlen; besonders zahlreich sind die Steine im Fall II. Auch die Form der Steine ist die üblich unregelmäßige: meist länglich, korallenartig mit kurzen, zackigen Vorsprüngen und rauher, höckeriger Oberfläche, dabei ist die Konsistenz hart und spröde. Die chemische Analyse eines Steines bestätigte die Ergebnisse von Oser, Lazarus, Johnston u. a. und ergab etwa 97 Proz. Calciumkarbonat, Spuren von Calcium- und Magnesiumphosphat, der Steinkern bestand aus Zelltrümmern. Bei der histologischen Untersuchung finden sich an den beiden Bauchspeicheldrüsen

fast die gleichen Veränderungen, die nur im Fall II besonders ausgesprochen sind. In beiden Fällen besteht ein hochgradiger Parenchymschwund, der im Fall II einen besonders hohen Grad erreicht; an Stelle des Parenchyms ist Bindegewebe getreten, das stellenweise nur noch wenige Kerne enthält und schon älter ist. Gleichzeitig findet sich das ganze Gewebe im Zustand chronischer Entzündung, charakterisiert durch eine diffuse Infiltration mit kleinen Rundzellen, die sich besonders entlang den Gefäßen, aber auch um das restliche Parenchym und die größeren Ausführungsgänge ausbreitet; ebenso deuten an einigen Stellen kleine Lymphknötchen mit einem Sinuskatarrh auf den chronischen Entzündungszustand des Gewebes hin. Nerven und Gefäße finden sich sehr reichlich in beiden Präparaten, besonders die kleinen Gefäße sind stärker blutgefüllt. Mikroskopische Gefäßveränderungen, die vielleicht für den Sklerosierungsprozeß der Drüsen hätten verantwortlich gemacht werden können, sind nicht festzustellen. In beiden Organen sind die Ausführungsgänge vor allem die größeren, meist erweitert und gelegentlich auch mit etwas homogen erscheinendem Sekret angefüllt; infolge der Sekretstauung und Überdehnung der Gangwand hat sich an einigen Stellen der auskleidende Epithelbelag von der Wand losgelöst und liegt frei im Lumen. Vom Parenchym fanden sich noch Acinusgewebe, Inseln und auch kleine Ausführungsgänge vor, besonders spärlich waren diese wiederum im Fall II. Wenn auch das Acinusgewebe stark geschwunden war, so befinden sich diese wenigen Reste doch in gutem Erhaltungszustand, sie ließen sich gut färben und das Protoplasma der Acinuszellen enthielt deutliche Zymogenkörnchen; nicht minder gut waren die zentroacinären Zellen erhalten. In nicht geringer Zahl fanden sich die sogenannten Übergangszellen zwischen den Acini und dem angrenzenden Inselgewebe; diese Zellen, die voll und ganz den zentroacinären Zellen gleichen, bilden das Übergangsstadium zwischen Insel- und Acinuszellen. Im Vergleich zum spärlichen Acinusgewebe wurden die Inseln noch relativ häufig angetroffen. Im Fall I wurden durchschnittlich 40—50 Inseln in 50 qmm gefunden gegenüber 100—150 Inseln in der Norm (nach Heiberg), die Inselzahl ist also auf etwa ein Drittel reduziert. Im Fall II ist die Verminderung der Inselzahl eine noch erheblichere; hier sind die Inseln im Vergleich zu Fall I noch seltener. Umso auffallender ist die Größe der Inseln, besonders im Fall I, nicht selten sind hier die Inseln doppelt so groß wie in der Norm. Während im Fall I die Inseln meist in der Nähe des Acinusgewebes und der kleinen Ausführungsgänge liegen, finden sie sich im Fall II auffallend häufig isoliert im Bindegewebe, dementsprechend sind die Inseln auch gestaltet, sie sind rundlich, wenn sie im Bindegewebe liegen, von unregelmäßiger Form, wenn sie inmitten des Parenchyms sich vorfinden. Wichtig ist der Hinweis, daß eine bindegewebige, die Inseln umgebende Kapsel nicht beobachtet wurde. Abgesehen von geringen Schrumpfungen einiger Inseln im Fall II, waren die Inseln im übrigen gut erhalten und zeigten keine histologischen Veränderungen, die ein

Versagen ihrer Funktion hätten rechtfertigen können. Schließlich sind noch die kleinen Drüsenausführungsgänge zu erwähnen mit ihrem niedrigen Epithel und den zahlreichen Epithelsprossungen. Diese kleinen Gänge liegen meist frei von jeder Rundzelleninfiltration in einem lockeren Bindegewebe, nicht selten inmitten zahlreicher Kapillaren und in unmittelbarer Nähe von Inseln; dabei ergeben sich Bilder, die ohne weiteres an die nahen Beziehungen bezw. Übergänge zwischen kleinen Drüsengängen und Inseln erinnern; im Fall I sind diese Übergangsbilder besonders zahlreich und schön zu sehen. Wenn wir diese Ergebnisse der histologischen Untersuchung überblicken, so ergibt sich einmal, daß die Veränderungen des Pankreas im Fall II viel schwerer sind, entsprechend dem jahrelangen Krankheitsverlauf, als im Falle I, andererseits aber, daß ähnliche Befunde am Parenchym von anderen Autoren, nicht nur bei Steinverschlüssen (Möckel, Lazarus, Schmidt), sondern auch an Diabetikerbauchspeicheldrüsen (z. B. fast alle Gegner der Inseltheorie) festgestellt wurden; lediglich in der Deutung der Befunde ergeben sich Unstimmigkeiten. Für uns resultieren nun folgende Fragestellungen: Erstens: In welchem Sinne sind diese Übergänge zwischen den einzelnen Bestandteilen des Parenchyms zu deuten, und zweitens, läßt sich unter Berücksichtigung dieser Untersuchungsergebnisse die Inseltheorie des Diabetes aufrecht erhalten oder muß sie abgelehnt werden? Wir schicken folgende anatomische Befunde unserer Besprechung voraus: Zwischen Acinusgewebe und Inseln finden sich sehr reichlich Übergangszellen; ein Hindernis bei diesen Übergängen in Gestalt einer bindegewebigen Kapsel um die Inseln besteht nicht. Eine Deutung dieses Überganges zwischen den beiden Geweben kann nun nach zwei entgegengesetzten Richtungen hin erfolgen: Entweder handelt es sich um große Inseln, die sich in Acinusgewebe umwandeln, in dem Sinne wie es z. B. Karakascheff, Möckel u. a. beschrieben haben, oder aber um Acinusgewebe, das sich in das hochwertigere Inselgewebe umzugestalten sucht, ein Vorgang, den Herxheimer meist bei seinen Untersuchungen angetroffen zu haben glaubt, und den M. B. Schmidt und Lazarus bei ihren oben mitgeteilten Fällen von Pankreassteinbildungen fanden. Schließlich sei hier noch einmal darauf hingewiesen, daß die Gegner der Inseltheorie beide Übergangsmöglichkeiten an sich voll und ganz anerkennen; gleichzeitig ist hier aber die Mahnung B. Fischers am Platze, der davor warnt, aus einem einzigen vorliegenden Augenblicksbild des Geschehens auf dessen Verlauf schließen zu wollen. Auf diese Weise lassen sich die verschiedenen nach entgegengesetzten Richtungen hin gehenden Deutungen eines gleichen Befundes verstehen. Zur Klärung herangezogen werden können die entwicklungsgeschichtlichen Untersuchungsergebnisse von Weichselbaum, Pearce, Seyfarth u. a., wonach sich das Acinusgewebe aus den Inseln entwickelt, und diese wiederum ihre Entstehung den kleinen Drüsengängen verdanken. Wenn wir ferner berücksichtigen, daß durch die Steinbildung zuerst eine Schädigung des Acinusgewebes bewirkt wurde, die

zum Untergang des größten Teiles desselben geführt hat, während die Inseln noch verhältnismäßig zahlreich sind, so ist der Versuch einer Regeneration des Drüsengewebes aus dem Inselgewebe zur Aufrechterhaltung der Funktion wohl zu verstehen. Wir deuten also unsere Übergangsbilder in dem Sinne, daß sich das Inselgewebe in Acini umwandelt. Ein Ersatz der sich in Acinusgewebe umwandelnden Inseln geschieht durch die Bildung neuer Inseln aus den Sprossungen der kleinen Ausführungsgänge. Es finden sich in einem kapillarreichen Gewebe alle Übergangsstadien bis zu den in der Nähe derselben gelegenen, schon fertig gebildeten, vergrößerten Zellinseln; es sind dies Vorgänge, die den normalen entwicklungsgeschichtlichen völlig gleichen. Die außergewöhnliche Größenzunahme der Inseln läßt sich wohl aus den an sie gestellten stark erhöhten Ansprüchen erklären. Alle diese Übergangsbilder sowohl die Umwandlung von Inseln in Acinusgewebe, als auch die Neubildung von Inseln aus kleinen Drüsenausführungsgängen finden sich besonders deutlich ausgeprägt im Fall I, während im Fall II das Parenchym durch die Dauer der Schädigung derart in Mitleidenschaft gezogen ist, daß seine Gestaltungskraft zu erlahmen beginnt, es finden sich infolgedessen die Versuche der Regeneration nur noch selten, auch die Inseln sind nicht derartig vergrößert wie im Fall I. Wir haben gesehen, daß zwar die Inseln, denen ja die Regulierung des Zuckerstoffwechsels zukommen soll, an Zahl erheblich vermindert sind, daß aber die einzelnen Inseln vergrößert und daß Regenerationserscheinungen an den Inseln nicht festzustellen sind; trotzdem ist es in diesen beiden Fällen zu einem tödlich verlaufenen Diabetes gekommen. Daß für das Zustandekommen eines Diabetes die Inselzahl — im Gegensatz zu den Ergebnissen Heiberg's — keine wesentliche Rolle spielt, wissen wir ja z. B. aus den Arbeiten Fahr's, der bei seinen Versuchstieren zeigen konnte, daß ein auf $^1/_{12}$ seines Volumens verkleinertes Pankreas Diabetes noch verhindert. Wenn wir nun versuchen, trotz der großen, morphologisch intakten Inseln unsere beiden Fälle im Sinne der Inseltheorie zu deuten, so müssen wir annehmen, daß hier derartig feine histologische Veränderungen am Inselparenchym vorliegen, Veränderungen, die durch unsere bisherigen Färbemethoden nicht zur Darstellung gebracht werden können, ein Moment, auf das besonders Bernhard Fischer großen Wert legt. Ferner muß erwähnt werden, daß alle Veränderungen der Bauchspeicheldrüsen, die gelegentlich bei Diabetikern gefunden wurden, auch bei augenscheinlich völlig Gesunden beobachtet werden können. Selbst die Hypertrophie der Inseln vermochte den Diabetes nicht zu verhindern, anscheinend eine im Widerspruch zur Inseltheorie stehende Tatsache. Doch konnte ja Allen bei seinen Exstirpationsversuchen zeigen, daß trotz der vorhandenen vergrößerten Inseln durch reichliche Kohlehydratzufuhr sehr leicht ein Diabetes zu erzeugen war, er fand dann an den hypertropischen Inseln hochgradige Veränderungen als Zeichen der Insuffizienz. Mit Recht betonen Herxheimer und Versé, daß gerade bei den hypertrophischen Inseln mit ihrer

gesteigerten Arbeitsleistung es sehr leicht zur Überanstrengung und Dekompensation kommen kann, wie wir es z. B. vom hypertrophischen Herzen ja zur Genüge kennen. In unseren beiden Fällen bedeuteten die dauernden Regenerationsvorgänge neben den Anforderungen der inneren Sekretion für die wenigen Inseln eine erhebliche Überbelastung, der sie eben auf die Dauer nicht gewachsen waren. Wir haben unseren beiden Fällen eine Deutung im Sinne der Inseltheorie zu geben vermocht, ja, Versé sieht in ihnen direkt eine Stütze für die Inseltheorie.

Die Bildung von Konkrementen in den Mundspeicheldrüsen ist im Gegensatz zum Pankreas eine ziemlich häufige Erkrankung. In der Literatur finden sich nach Heineke einige Hundert derartiger Beobachtungen und oft beschreibt ein Autor mehrere Fälle gleichzeitig, was ebenfalls für die relative Häufigkeit des Leidens spricht. Der Amerikaner Erdmann sammelte bis zum Jahre 1920 aus der ihm zugängigen Literatur etwa 300 Fälle und berichtet ebenfalls über 7 von ihm beobachtete Fälle. Auch bei Tieren, namentlich bei Pferden, findet sich die Speichelsteinbildung übrigens garnicht selten.

Was die Lokalisation der Speichelsteine betrifft, so liegen sie meist in den Ausführungsgängen der Speicheldrüsen und zwar weitaus am häufigsten ist der Wharton'sche Gang befallen, wie Wenzel, Roberg, Heineke und Erdmann festgestellt haben in 70 Prozent aller Steinlokalisationen überhaupt. In den Drüsen selbst finden sich die Steine seltener als in den Gängen, wieder am häufigsten noch in der Submaxillardrüse. Ebenso wie die Pankreassteine unterliegen die Mundspeichelsteine in Bezug auf Größe und Gewicht großen Schwankungen, von dem Volumen eines Sandkornes bis zu dem einer Walnuß bewegt sich das Gewicht zwischen wenigen Milligramm und fast 20 g.; die größeren Steine hat man besonders im Wharton'schen Gange gefunden. Bezüglich der Form, die meist länglich, von dattelkernartiger Gestalt ist, und der Oberfläche, die selten glatt, in der Regel rauh ist, sowie auch der Konsistenz, finden sich auch hier alle Variationen, wie wir sie schon von den Pankreassteinen her kennen. Nur die Zahl der Steine ist eine begrenzte, ja meist handelt es sich um Solitärsteine, ganz selten um multiple Steine, die sich dann durch Bruch eines Solitärsteines gebildet haben sollen (Perronne, Lallemant). Zahlreiche chemische Analysen der Steine haben, wie Heineke und Erdmann übereinstimmend berichten, ergeben, daß die Steine sich hauptsächlich aus kohlensaurem Kalk (etwa 75 Prozent) und phosphorsaurem Kalk (10—15 Prozent) zusammensetzen, ferner finden sich organische Substanzen wie Bakterien, Epithelien, Mucin usw. neben Spuren von Kalium-, Natrium-, Eisen- und Magnesiumsalzen.

Mit der Entstehungsweise der Speichelsteine haben sich in zahlreichen Arbeiten namentlich französische Autoren (Mâreau, Richet, Grailleu. a.) beschäftigt. Es lassen sich die Anschauungen über die Ursachen der Steinbildung dahin zusammenfassen, daß ihre Entstehung auf Grund entzündlicher Prozesse

allgemein anerkannt ist. Die Möglichkeiten einer Steinbildung bei einer Entzündung sind nun folgende: 1) Die Entzündung erzeugt eine Schwellung der Ductuswand und Speichelstauung, welche die Ausbreitung und Entwickelung der Bakterien begünstigt. 2) Entzündung und Stauung führen zur Eindickung des Speichels und zu Veränderungen in seiner chemischen Zusammensetzung. 3) Die Entzündung liefert das organische Substrat, das für die Anlagerung der ausgefallenen Salze unerläßlich ist: Bakterien, abgestoßene Epithelien, Leukozyten und dergleichen. 4) Die Abscheidung der Salze ist unmittelbar eine Lebensäußerung der Bakterien im Sinne vor allem von Klebs und Galippe. Zu dieser letzten These ist noch folgendes zu bemerken: Klebs konnte zeigen, daß in den Speichelsteinen zahlreiche Kalkkörnchen innerhalb eines Geflechtes aus Pilzfäden und Sporen im mikroskopischen Bild sich nachweisen lassen, er hält diese Fäden für Pilzfäden des Leptothrix buccalis, welche sich außerdem mit Iod blau färben, weil sie aus dem Speichel gelöste Stärke aufzunehmen vermögen. Der Leptothrix verhält sich also offenbar wie die sogenannten Kalkalgen, die die Fähigkeit haben, kohlensauren Kalk aus doppeltkohlensauren Lösungen abzuscheiden. „Wir dürfen annehmen, daß das Eindringen der Kalk abscheidenden Algen der primäre Vorgang ist, die schichtenweise Ablagerung der Kalksalze aber, welche wir in den Speichelsteinen regelmäßig auftreten sehen, von der Bildung neuer Vegetationsperioden des Leptothrix abhängt.“ Die Untersuchungen von Galippe gehen von der Tatsache aus, daß die Bildung des Zahnsteines das Werk der Mikroorganismen ist, die der Speichel enthält. Die gleiche Entstehungsweise weist Galippe nun auch den Speichelsteinen zu; nach seiner Auffassung können die Bakterien, die normalerweise auch in den Drüsenausführungsgängen vorhanden sind, sich unter gewissen, nicht näher bekannten Bedingungen weiter entwickeln und bestimmte chemische Wirkungen, nämlich Zersetzung des Speichels und Ausfall der in ihm gelösten Salze hervorrufen. Die Salzabscheidung beruht demnach auf einer spezifischen Lebenstätigkeit der Organismen und ist anderen bakteriellen Umsetzungen, z. B. der Gärung und der Fäulnis, vergleichbar.

Eine nicht unwesentliche Rolle bei der Steinbildung scheint den anatomischen Veränderungen in den Speicheldrüsen zuzukommen. Während man früher ohne weiteres annahm, daß die Veränderungen in der Speicheldrüse als sekundäre, der Steinbildung folgende, durch die Sekretstauung und Entzündung, die der Stein als Fremdkörper im ganzen Gangsystem unterhält, bedingte Vorgänge anzusehen seien, wurde in neuerer Zeit darauf aufmerksam gemacht (Küttner, Hanczel), daß die Drüsenerkrankung der primäre erst zur Steinbildung führende Vorgang sein könne. So hat neuerdings Kroiss die Ansicht vertreten, daß der Sitz der Steinbildung stets in die Drüse zu verlegen und daß eine primäre Drüsenentzündung als unbedingte Voraussetzung für die Steinbildung anzusehen sei. Kroiss stützt seine Ansicht auf klinische Beobachtungen, er hat Fälle

von chronischer Entzündung der Submaxillaris ohne Steinbildung gesehen, die in ihrem Verlauf und ihren Symptomen der Lithiasis vollkommen entsprachen. Auch die histologischen Veränderungen in der Drüse, Bindegewebsvermehrung und Parenchymschwund waren den bei Steinen zu beobachtenden ganz analog. Die entzündete Drüse liefert ein verändertes Sekret, aus dem durch Bakterienwirkung — Kroiss konnte aus den Speicheldrüsen zweimal Streptokokken züchten — oder aus irgend einem anderen Anlaß (Abstoßung von Epithelien, Fremdkörper) Salze ausfallen. Ausnahmsweise können sich nach Kroiss wohl auch im Hauptausführungsgang Steine bilden (z. B. um Fremdkörper), jedoch unter der Voraussetzung einer primären Entzündung der Drüse; die meisten Steine aber entstehen in der Drüse, von wo sie später mit dem Sekretstrom in die Gänge verschleppt werden. Mit der Tatsache, daß der ganze Prozeß nach Entleerung von Gangsteinen vollkommen ausheilen kann, findet sich Kroiss so ab, daß er eine Latenz der Drüsenentzündung annimmt, die jahrelang dauern und sogar das Leben des Individuums überdauern kann. Zu dieser Ansicht von Kroiss nimmt Heineke folgendermaßen Stellung: „Gegen die Annahme einer primären Drüsenerkrankung spricht einmal das Überwiegen der Lithiasis in der Submaxillarisdrüse, während doch Entzündungsprozesse in der Parotis weit häufiger sind, vor allem aber die Tatsache, daß die ganze Erkrankung nach der Entfernung eines Steines aus dem Ausführungsgang häufig nach kurzer Zeit und dauernd zur Heilung kommt. Die Entzündung der Drüse würde, wenn der Stein nur ein Symptom derselben, unverändert fortbestehen, und es müßten stets Recidive auftreten, die zwar nicht gerade selten, aber doch keinesfalls die Regel sind. Die nach Entfernung eines Gangsteines rasch heilenden Fälle lassen sich nur verstehen, wenn man die ganze Erkrankung in das Gangsystem verlegt und die — allerdings stets vorhandenen — Drüsenveränderungen als sekundäre oder parallel laufende Vorgänge ansieht. Die Umsetzungen in der Speichelzusammensetzung, die dem Ausfallen der Salze vorausgehen, und die Kroiss in die Drüse verlegt, können doch auch in den abführenden Speichelwegen entstehen, mag man das Wesen dieser Umsetzungen nun in chemischen Veränderungen, in der Bildung eines organischen Substrates oder in der kalkabscheidenden Wirkung der Bakterien sehen. Die zur Steinbildung führende Entzündung wird sich wohl in dem einen Fall zuerst in der Drüse, in dem anderen zuerst in dem Hauptgang lokalisieren, im 3. Fall aber — und das scheint das häufigste zu sein — das ganze System von der Mündung bis in die Drüse hinein in die Erkrankung einbeziehen. Je nachdem nun die Bedingungen für das Ausfallen der Salze — Bildung eines Steinkernes — zuerst in der Drüse oder im Hauptgang sich einstellen, wird das Konkrement sich hier oder dort entwickeln. In diesem Sinne — daß es sich nämlich meist um eine Erkrankung des ganzen Systems handelt, an dem auch die Drüse teilnimmt — dürfte die Ansicht von Kroiss richtig sein, nicht aber in der von ihm formulier-

ten Weise, daß eine Steinbildung ohne die durch die primäre Drüsenerkrankung bedingte Sekretveränderung nicht eintreten könne."

Die Ursachen der lithogenen Entzündung lassen sich auf folgende Weise erklären: Aus den bakteriologischen Untersuchungen ergibt sich, daß fast alle pathogenen Bakterien normalerweise mehr oder weniger konstant in der Mundhöhle und nach Galippe, Gilbert und Lippmann stets auch im Anfangsteil der Speichelgänge zu finden sind und als Entzündungserreger in Frage kommen. Kommt es nun entweder zu einer Virulenzsteigerung der Bakterien oder zu einer Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit des Individuums, so ist die Möglichkeit eines lithogenen Katarrhs gegeben, hier kann man auf der einen Seite Entzündungen der Mundschleimhaut, Anginen, Erkältungen, auf der anderen Seite Traumen, Rauchen, schwere Allgemeinerkrankungen und dergleichen heranziehen. Auch das Eindringen von Fremdkörpern in die Speichelgänge kann als ätiologisches Moment der Steinbildung in Frage kommen; allerdings ist dieses Ereignis recht selten, Heineke fand nur etwa 50 derartige Fälle in der Literatur, wobei es sich bei der Lokalisation am häufigsten um den Wharton'schen Gang, bei der Art des Fremdkörpers meist um Grashalme, Grannen, Gräten, Borsten und dergleichen handelte. Es stellt hierbei der Fremdkörper einen dauernden Entzündungsreiz des Drüsenganges dar und bildet den Kern, um welchen sich die Kalkmassen anlagern.

Die Prädisposition der Submaxillarisdrüse für die Steinbildung ist besonders auffallend, wenn man die seltene Lokalisation akuter Entzündungen in der Submaxillaris und die Vorliebe dieser Erkrankungen für die Parotis in Betracht zieht. Trotz der häufigen Entzündungen in der Parotis und ihrem Ausführungsgang kommt es sehr selten zu Steinbildungen. Man kann diese Tatsache nur verstehen, wenn man die verschiedene Zusammensetzung des Parotis- und des Submaxillarisspeichels berücksichtigt. Die Sekrete beider Drüsen unterscheiden sich im wesentlichen durch den Mucingehalt der Submaxillarisdrüse, welcher dem Parotisspeichel vollkommen fehlt. Man kann mit Hulke zusammen sehr gut verstehen, daß der Schleimgehalt die Anlagerung der Salze an Bakterien, Epithelien und dergleichen begünstigt und für die Steinbildung ausschlaggebend ist.

Das klinische Verhalten der Speichelsteinkrankheit kann ein sehr verschiedenes sein, doch läßt sich eine ganze Reihe typischer Symptome der Steinkrankheit aufstellen. Die innerhalb der Gänge liegenden Steine machen durchschnittlich stärkere und charakteristischere Beschwerden als die Drüsensteine; am ausgesprochensten sind die Erscheinungen wiederum bei den Steinen des Wharton'schen Ganges. In seltenen Fällen verläuft hier die Bildung der Steine vollkommen latent bis zur spontanen Ausstoßung aus der Ductusöffnung; häufiger findet man den symptomenlosen Verlauf nur in der Anfangsperiode des Leidens: die Patienten merken lange Zeit hindurch nur eine allmählich wachsende Anschwellung unter der Zunge, die sie nur gelegentlich

beim Sprechen oder Essen stört. Erst nach monate- oder jahrelangem Bestehen der Erkrankung schließen sich heftigere Beschwerden und typische Steinattacken an: unvermittelt tritt dann meist beim Essen eine Anschwellung des Mundbodens unter heftigen, ausstrahlenden Schmerzen auf, ferner entwickelt sich eine Schwellung und Druckempfindlichkeit der Submaxillardrüse, die sich in der Unterkieferregion vorwölbt; es handelt sich bei diesen sogenannten Speichelsteinkoliken um eine anfallsweise auftretende Speichelstauung infolge der Verlegung des Ganglumens durch den Stein. Nach einigen Tagen kommt es dann entweder zur Ausstoßung eines Steines, der sich oft unter den heftigsten Schmerzen aus der Gangöffnung herausdrängt, oder zur Abszeßbildung im Bereich des Wharton'schen Ganges oder der Drüse oder endlich zur Entleerung von größeren Mengen angesammelten Sekretes, zur Rückbildung aller Erscheinungen und zu einer neuen Latenzperiode von verschieden langer Dauer. Im letzteren Falle pflegen sich im Laufe der Zeit immer wieder neue ähnliche Attacken einzustellen, sie können zwar lange Zeit ausbleiben und wieder leichten chronischen Beschwerden Platz machen, sich aber auch in kürzeren oder längeren Pausen immer wieder in gleicher Weise oder mit allmählich steigender Intensität wiederholen, bis die Erkrankung endlich mit der Ausstoßung oder operativen Entfernung des Steines abschließt. Der periodische Ablauf dieser Attacken, die vor der Entfernung des Steines nicht endgültig zur Ruhe kommen, ist für die ganze Erkrankung typisch; so sah Garnier z. B. eine beschwerdefreie Latenzperiode von 5 Jahren bei einem Stein von 5 cm Länge und 10 g Gewicht. Die Steine, welche innerhalb der Submaxillardrüse liegen, machen ähnliche Symptome wie die Gangsteine, nur sind die Erscheinungen meist von geringerer Heftigkeit, weil typische Koliken bei den Drüsensteinen nicht beobachtet werden. Das Hauptsymptom der Drüsensteine ist eine konstante, derbe Schwellung der Drüse, die sich periodisch unter mehr oder weniger heftigen Schmerzen steigert. Ferner ist charakteristisch die häufige Ausstoßung kleinster Konkremente aus der Gangöffnung, die Austreibung von sandartigen Massen, die den Kranken beim Essen in den Mund geraten; es braucht hierbei die Entleerung nicht immer mit stärkeren Entzündungserscheinungen von seiten der Drüse zusammen zu fallen, bildet aber gewöhnlich den Abschluß eines Steinanfalles, wie Buys es bei einem Fall beschrieben hat.

Die Entwicklung der Steine in den Speicheldrüsen und Speichelgängen geht stets mit tiefgreifenden anatomischen Veränderungen des ganzen Drüsensystems vor sich. Der Gang ist an der Stelle, wo der Stein liegt, gewöhnlich stark dilatiert, und auch das hinter dem Stein liegende Gangende pflegt erweitert zu sein. Indessen ist die Erweiterung in der Regel keine sehr bedeutende, nur ausnahmsweise kommt es zu einer sack- oder fingerförmigen Dilatation, die sich dann bis in die Drüse hinein erstrecken kann. Die Gangwand ist schwielig verdickt und deshalb einer starken Erweiterung garnicht zugängig, selbst wenn

es im Verlauf der Erkrankung zu wiederholter Verlegung des Lumens und zu Speichelstauung kommt. Der Inhalt des Ganges kann getrübt, flockig oder auch rein eitrig sein. Das Epithel des Ganges pflegt dort, wo der Stein liegt, vollkommen zu fehlen. Das Konkrement ist gewöhnlich von einer dicken, bindegewebigen Scheide ohne epitheliale Auskleidung oder von Granulationsgewebe umgeben. Auch im hinteren Gangabschnitt leidet das Epithel, es wird einschichtig, abgeplattet und stößt sich schließlich an vielen Stellen vollkommen ab. In der Drüse finden sich stets schwere anatomische Veränderungen, die namentlich von Pilliet, Perronne, Berger, Schäfer, Alexandre, Kroiss, Küttner u. a. genau studiert worden sind. Die Drüsen sind gewöhnlich vergrößert und mit der Umgebung verwachsen. Das Gewebe ist derb und knirscht beim Durchschneiden mit dem Messer. Auf dem Durchschnitt ist die Drüse entweder von mehr gleichmäßig weißlicher Farbe oder von einzelnen rötlichen, noch als Drüsengewebe zu erkennenden Flecken, unterbrochen. Die Läppchenzeichnung ist undeutlich, stellenweise ganz verschwunden. Schon mit bloßem Auge ist eine starke Verbreiterung der interlobulären Bindegewebszüge zu erkennen. Manchmal findet man kleine Abszesse im Zentrum des Organes. Auch im histologischen Bild tritt die Vermehrung des Bindegewebes als auffallendster Befund hervor. Die Bindegewebsmassen sind vor allem in der Umgebung der Ausführungsgänge lokalisiert, die von dicken, bindegewebigen Scheiden umschlossen werden. Aber auch die einzelnen Drüsenläppchen und Acini sind von derben Bindegewebszügen umgeben und förmlich auseinandergedrängt. Das Epithel der kleinen Gänge ist abgeplattet und zum Teil abgestoßen, ihr Lumen mit Epithelien und Leukozyten gefüllt. Auch das Epithel der Drüsenläppchen ist abgeplattet, atrophisch und stellenweise in voller Auflösung begriffen. In den am stärksten veränderten Drüsenpartien sind die Acini völlig zugrunde gegangen, während die Ausführungsgänge oft noch erhalten sind. Pilliet vergleicht dieses Bild treffend mit dem eines entlaubten Zweiges. Daneben wird immer eine hochgradige kleinzellige Infiltration des Drüsengewebes beobachtet, die sich vor allem in der Umgebung der kleinen Drüsenausführungsgänge anhäuft, aber auch die Drüsenläppchen selbst oder ihre Reste durchsetzt. Die Infiltration mit kleinen Rundzellen kann stellenweise so stark werden, daß man eine Lymphdrüse vor sich zu haben glaubt. Manchmal begegnet man auch Häufchen von polymorphkernigen Leukozyten, kleinen Abszessen im Drüsengewebe. Die Veränderungen sind meist ganz unregelmäßig über die Drüse verteilt, im allgemeinen im Zentrum der Drüse und auch im Zentrum der einzelnen Läppchen stärker ausgebildet als an der Peripherie, doch finden sich auch dort neben einigen intakten Drüsenläppchen oft hochgradig veränderte. Auch auf die Umgebung der Drüse greifen die Veränderungen über. Die Drüsengrenzen sind stellenweise ganz undeutlich, das Bindegewebe der Drüse setzt sich ohne scharfe Grenze in das schwielig veränderte, periglanduläre Bindegewebe fort, in dem sich auch

die kleinzellige Infiltration weithin erstrecken kann. Die Speicheldrüsen zeigen also das Bild einer chronischen, durch Parenchymschwund, Rundzelleninfiltration und Bindegewebswucherung charakterisierten Entzündung, einer Sklerose. Diese Veränderungen finden sich in gleicher Weise bei Drüsen- wie bei Gangsteinen.

Eigener Fall: Es handelt sich in unserem Fall um einen Steinverschluß im Ausführungsgang der Submaxillardrüse; die Speicheldrüse (J. 82/27) wurde dem Pathologischen Institut Marburg von dem Direktor des Landkrankenhauses Fulda, Herr Dr. med. Gunkel, zugeschickt, dem wir auch die nachstehende Krankengeschichte verdanken.

Seit einigen Jahren bemerkte der 28jährige Patient gelegentlich eine Schwellung unter dem linken Unterkiefer, die aber bald immer wieder zurückging. Seit einem halben Jahre besteht diese Geschwulst dauernd und nahm nun auch an Größe zu. Beim Kauen empfand der Patient mittelstarke Schmerzen, ab und zu konnte er etwas wässerig-schleimige Flüssigkeit vorn links unter der Zunge absaugen. Eine Rötung der Unterkiefergeschwulst wurde nicht beobachtet. Vor 8 Tagen trat unvermittelt eine starke Anschwellung mit größeren Schmerzen und auffällige Festigkeit der Geschwulst auf. Bei der Operation fand sich eine stark gelappte, vergrößerte und verhärtete Submaxillaris-Drüse und ein Speichelstein von Kirschgröße im Whartonschen Gang. Da am oberen Pol der Drüse der Facialis in die Drüse eingezogen war, erklären sich damit die leicht paretischen Erscheinungen des linken Facialis: die linke Unterlippe hängt etwas herab und wird beim Pfeifen weniger benutzt.

Makroskopisch besteht die Drüse aus zwei Abschnitten, von denen der größere kastaniengroß, der kleinere etwa haselnußgroß ist. Die Drüse fühlt sich derb an und läßt schon auf dem Schnitt reichliches interlobuläres Bindegewebe erkennen. Der Ductus Whartoni mit dem eingeklemmten Speichelstein fehlt. Zur histologischen Untersuchung wurde die Drüse in Formol fixiert, in Paraffin eingebettet und die Schnitte mit Haematoxylin-Eosin, Methylgrün-Pyronin und nach van Gieson gefärbt.

Histologischer Befund: Bei Lupenvergrößerung erkennt man, daß breite, nach van Gieson rot gefärbte Bindegewebszüge das Organ durchsetzen. Mindestens ein Drittel des Gesichtsfeldes ist mit diesem Bindegewebe erfüllt. Die Läppchenzeichnung der Drüse ist noch erhalten, es werden die einzelnen gelb gefärbten Läppchen vom mächtig entwickelten, interlobulären Bindegewebe scharf von einander abgegrenzt; weiterhin durchziehen noch schmale Bindegewebssepten die einzelnen Drüsenfelder. In der Mitte des Schnittes findet sich ein von Bindegewebe umgebenes und von dunklen Zellen ausgekleidetes, langgestrecktes, stark gefaltetes Lumen, offenbar ein großer Ausführungsgang. Kleine kreisrunde oder ovale Lumina inmitten der Läppchen stellen wohl Blutgefäße oder kleinere Ausführungsgänge dar. Besonders in den Läppchenbezirken, aber auch im Bindegewebe fallen dunkle Zellenansammlungen, teils diffus, teils in Form von Knötchen angeordnet, auf. Die Untersuchung bei stärkerer Vergröße-

rung bestätigt diese Befunde und läßt nähere Einzelheiten erkennen: Im straffen Bindegewebe mit seinen langen, schmalen Kernen finden sich stellenweise kernlose, leuchtend rot gefärbte Partien: hyalinisiertes Bindegewebe. Die wenigen größeren Drüsenausführungsgänge zusammen mit größeren Gefäßen und Nerven verlaufen durch diese Bindegewebsgebiete, stets umgeben von konzentrisch geschichtetem Bindegewebe. Von den die Drüsenläppchen umgebenden Bindegewebszügen zweigen sich feinere Züge ab, durchziehen vom Rande aus in Begleitung von kleinen Gefäßen als schmale Septen die Läppchen und teilen diese wieder in kleinere Bezirke auf. Das Zwischengewebe in den Läppchenabschnitten ist sehr locker, feinfaserig, blaß und verquollen; stellenweise ist es außerordentlich stark diffus von kleinen Rundzellen durchsetzt, die sich gelegentlich zu herdförmigen Anhäufungen gruppieren. Diese Entzündungszellen bestehen größtenteils aus Lymphozyten, reichlich Plasmazellen und einigen wenigen Leukozyten, hinzu gesellt sich eine starke Wucherung von Fibroblasten, sodaß das Bild einer chronisch entzündlichen Infiltration resultiert. Die herdförmigen Rundzellenanhäufungen erinnern lebhaft an richtige Lymphknötchen mit großen, Keimfollikel ähnlichen Partien im Zentrum. Das Zwischengewebe enthält außerdem noch reichlich meist stärker gefüllte, kleine Blutgefäße mit einer perivasculären Rundzelleninfiltration; die Kapillaren zeigen deutliche Sprossungen an ihren Enden, kenntlich an den großen, voluminösen Kapillarendothelien. Am Rande geht das Zwischengewebe mit allen Umwandlungen in narbiges, fibröses Gewebe über; stellenweise finden sich noch solche Zwischengewebsreste allseitig von derbem Bindegewebe umgeben. In diesem Zwischengewebe liegen die Reste des Drüsenparenchyms; von den sezernierenden Drüsenendbläschen ist nichts mehr vorhanden, statt dessen finden sich im Zwischengewebe diffus verteilt teils quer, teils längs getroffene Tubuli, die mit ihrer Epithelauskleidung große Ähnlichkeit mit den Sekretröhren der normalen Drüse haben. Meist besitzen diese Tubuli noch strahlenförmig nach allen Seiten ins Zwischengewebe sich vorschiebende Drüsenausläufer, die als Versuch der Reparation des Drüsengewebes aufzufassen sind. Das Epithel dieser Tubuli und auch der Drüsengangssprossungen ist niedrig, selten kubisch. Um die Epithelauskleidung der Tubuli findet sich eine feine, bindegewebige Ringschicht als Basalmembran. Das Lumen dieser kleinen Gänge ist meist leer, nur ganz vereinzelt läßt sich etwas geschrumpftes, gleichmäßig rötlich gefärbtes Sekret, mit einigen Leukozyten durchsetzt, nachweisen. Die oben schon erwähnten größeren Ausführungsgänge liegen fast ausschließlich in derbem Bindegewebe. Das gelegentlich mit einer homogenen Masse ausgefüllte Lumen ist von einer einschichtigen Lage eines hohen Zylinderepithels umkleidet; mitunter liegen einige Leukozyten im Lumen und vielfach wird das Epithel auch von Leukozyten durchsetzt. Auch die mittelgroßen Ausführungsgänge mit kubischem Epithel werden von dem sehr derben Bindegewebe in breiten Lagen umgeben und förmlich von diesem erdrückt;

stellenweise ist hier das Epithel mehrschichtig, offenbar infolge einer stärkeren Wucherung; man findet dann auch kleine papillär gebaute Epithelwucherungen, die teils in das Drüsenlumen hineinragen, teils infolge der Schnittrichtung als Epithelinseln im Lumen liegen. Der große, in der Mitte des Präparates verlaufende Hauptausführungsgang ist von einem hohen zweischichtigen Zylinderepithel umgeben, an einigen Stellen fehlt die Epithelauskleidung; auffallend ist vor allem die starke Rundzellenfiltration um den Drüsengang herum, stellenweise vergesellschaftet mit stärkerer Blutüberfüllung des umgebenden Gewebes. Schließlich ist noch zu erwähnen, daß reichlich Blutgefäße vorhanden sind, besonders am Rand sind die Gefäße stärker gefüllt; an den Gefäßwänden selbst lassen sich keine histologischen Veränderungen feststellen. Sonst finden sich im Bindegewebe noch Nervenstränge und ganz vereinzelt kleine Haufen ziemlich großer Fettzellen.

Der vorliegende Fall, bei dem es sich um eine Steinbildung im Ausführungsgang der Submaxillarisdrüse handelt, stellt, wie wir gesehen haben, einen der am häufigsten beobachteten Fälle von Speichelsteinbildung dar. Die geringen Beschwerden des Patienten in den ersten Jahren des Leidens legen den Gedanken nahe, daß es sich wohl zuerst um einen Drüsenstein gehandelt hat, der dann in den Ausführungsgang vorgetrieben wurde und dort liegen geblieben ist, eine Anschauung, wie sie ja Kroiss für alle Fälle von Steinbildung glaubte annehmen zu müssen. Von diesem Augenblick an — nach den Angaben des Patienten vor einem halben Jahr — haben sich auch erst die typischen Symptome der Gangsteine eingestellt: Zunahme und dauerndes Bestehenbleiben der Geschwulst infolge der Sekretstauung und stärkere Beschwerden. Auch die sehr charakteristische Angabe des Patienten, daß er gelegentlich unter der Zunge etwas Flüssigkeit absaugen konnte, fehlt nicht. Schließlich führte eine ausgesprochene Speichelsteinkolik mit ihren unerträglichen Schmerzen den Patienten in ärztliche Behandlung. Über die eigentliche Entstehungsursache der Steinbildung ist nichts bekannt geworden; ob vielleicht ein Fremdkörper den Kern des Steines gebildet hat, läßt sich nicht beurteilen, da ja der Stein und der Hauptausführungsgang unserer Untersuchung vorenthalten wurden. Schon das makroskopische Verhalten der Drüse weist auf die histologischen Veränderungen hin: die vergrößerte Drüse ist außerordentlich derb, auf dem Schnitt ist die Läppchenzeichnung unscharf, breite, weißlich erscheinende Bindegewebszüge umgeben die Reste der Drüsenläppchen. Histologisch ergab die Untersuchung der Drüse ein Bild, wie es verschiedene Autoren beschrieben haben und in den obigen Ausführungen angedeutet wurde. Sezernierendes Drüsengewebe ist nicht mehr vorhanden, nur noch zahlreiche kleinere Ausführungsgänge inmitten eines lockeren Zwischengewebes stellen die Reste des Parenchyms dar. Die einzelnen Drüsenläppchen sind allseitig von breiten Bindegewebszügen umgeben, die auch schon vom Rande her in die Läppchen mit Bindegewebssträngen vordringen, die ganze Drüse

befindet sich also im Zustande der Sklerosierung. Gleichzeitig besteht eine diffuse Rundzellenanhäufung, die sich besonders um die Gefäße und die Ausführungsgänge lokalisiert hat und ein Ausdruck des chronischen Entzündungszustandes in der Drüse ist. An den größeren Ausführungsgängen läßt sich außer einer durch die Sekretstauung bedingten Erweiterung des Lumens noch eine geringgradige Leukozytenansammlung feststellen. Neben dieser Sklerosierung der Drüse mit Untergang des Parenchyms findet sich aber gleichzeitig auch der Versuch der Regeneration des Drüsengewebes: Von den kleinen Ausführungsgängen gehen zahlreiche Sprossungen nach allen Seiten aus, um wieder sezernierendes Drüsengewebe zu bilden, ein Vorgang, wobei es allerdings bei dem Versuch bleibt.

Fassen wir unsere Ergebnisse über die Parenchymveränderungen der Mund- und Bauchspeicheldrüsen bei Steinverschluß zusammen, so ergibt sich:

1) In allen drei Fällen bestand ein hochgradiger Parenchymschwund mit fibröser Umwandlung des Organs unter den Zeichen einer chronischen Entzündung, dabei waren die noch vorhandenen Parenchymreste morphologisch gut erhalten.

2) Gleichzeitig waren Regenerationsvorgänge zu beobachten, und zwar bildeten sich in den Bauchspeicheldrüsen durch Sprossungen der kleinen Drüsenausführungsgänge neue große Inseln, die wiederum im Begriffe waren, sich in Acinusgewebe umzubilden; bei der Mundspeicheldrüse waren diese Reparationsversuche ebenfalls durch zahlreiche Wucherungen der kleinen Drüsengänge angedeutet, zu einer Neubildung von Drüsenendbläschen ist es dabei nicht gekommen. Besonders ausgeprägt waren diese Regenerationsvorgänge eigentlich nur im Pankreasfall I, während im Pankreasfall II und auch bei der Submaxillarisdrüse infolge der langen Dauer der Erkrankung die Gestaltungskraft der Drüsengänge erlahmt war, und die Versuche einer Reparation des Drüsengewebes nur mehr angedeutet sind.

3) Die Parenchymveränderungen sowie das Auftreten von Diabetes mellitus in den beiden Pankreasfällen konnten in Einklang mit der Inseltheorie des Diabetes gebracht werden.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. Dr. M. Versé, für die Überlassung der Arbeit herzlichst zu danken.

Literatur.

1) Alexandre, Un cas de calcul de la glande sous-max., Revue de chir. 1906.

2) Allen, F. M., Journal of metabolic research Nr. 1 und 2, 1922 (Zentralbl. f. Path. Bd. 32, S. 41).

3) Ancelet, Etudes sur les maladies du pancréas, Paris 1886

4) Baldoni, A., Beitrag zur Chemie der Pankreassteine. Untersuchungen der Menschen und der Tiere. Heft 1/2, Gießen 1900.

5) Berger, Sur les altérations de la glande sous-max., consecutives à la lithiase saliv. Bull. et mém. de la soc. de chir. de Paris, 1889

6) Böhm, Beiträge z. vergl. Histologie des Pankreas. Diss. Berlin, 1904.

7) Brusis, Untersuchungen über die Veränderungen an der Kaninchenspeicheldrüse nach Gangunterbindung. Diss. Marburg, 1903.

8) Buys, Deux cas de lithiase saliv., La Policlinique, 1898.

9) Carnot, Maladies des glandes saliv. et du pancréas, Paris, 1908.

10) Cecil, R. L., 1) A study of the path. anatomy of the pancreas in 90 cases of diab. mell., Journ. of experim. medicine, Bd. 11, 1909. — 2) On hypertrophy and degeneration of the Islands of Langerhans, ibidem Bd. 14, 1911. — 3) The effect of certain experim. procedures on the Islands of Langerhans in no-diabet. conditions, ibidem Bd. 16, 1912.

11) Cowley, cit. nach Lazarus.

12) Diamare, 1) Über die anat. u. morph. Bedeutung der L. J. Anat. Anz. 1899, 16. — 2) Vergl. Studien. Intern. Monatsschrift für Anat. und Phys., 1905, 22. — 3) Vergl. Studien, ibidem 1899, 16.

13) Dieckhoff, Beitr. z. path. Anat. d. Pankreas m. bes. Berücksichtigung der Diabetesfrage. Beiträge zur wissenschaftlichen Medizin. Leipzig, 1915.

14) Dowd, C. N., Pancreatic calculi. Annals of surgery, Philadelphia, 1915, 62.

15) Einhorn, Zur Klinik der Pankreassteinkolik, Berl. Kl. Wochenschrift, 1916, S. 110.

16) Erdmann, S., Calculi in the saliv. glands. The Journ. of the americ. med. Assoc. Bd. 74, 1920.

17) Fahr, Th., 1) Experim. Beitr. z. Frage d. Pankreasdiabetes. Verh. D. path. Ges. 16. Tagg. Marburg, 1913. — 2) Experim. Beiträge zur Frage d. Pankreasdiabetes, Prager med. Wochenschrift, 1913, Nr. 38. — 3) Diabetesstudien. Virch. Arch. 1914, Band 215.

18) B. Fischer, Pankreas und Diabetes, Frankf. Zeitschrift für Pathologie. Bd. 17, 1915.

19) H. Fischer, 1) Die L. J. im Pankreas von Amphibien, Arch. für mikr. Anatomie. Bd. 79, 1911. — 2) Über Regeneration und Transplantation d. Pankreas von Amphibien, ibidem, Bd. 77, 1911.

20) Fleiner, Zur Path. d. kalkul. und arteriosklerot. Pankreascirrhose und d. entspr. Diabetesformen, Berl. Klin. Wochenschrift 1894, 1. und 2.

21) Friedreich, Die Krankheiten des Pankreas. Ziemssen, Handb. d. spez. Path. u. Therap. 8, 2. Hälfte, Leipzig, 1878

22) Galippe, 1) Mode de formation du tartre et des calc. sal., France, méd., 1886. — 2) Calcul sal. de la glande sous-max., présence d'un parasite. Comptes rendus de la soc. d. biol. de Paris 1886, Bd. 3. — 3) Sur la synthèse microbienne du tartre et des calculs saliv., Comptes rendus de l'académie de sciences, Paris 1893. — 4) Recherches critiques et expérim. sur le génèse des calcifications path. et sur la production des calculs en général. Journ. de connaissance med. 1894.

23) Garnier, Calcul saliv. du canal de Wharton. Bull. de la soc. anat. de Paris 1875, S. 756.

24) Gellé, E., Über die Entwicklung der L. J. bei den Wirbeltieren in normaler, experimenteller und pathologischer Hinsicht. Ergebnisse d. Anat. u. Entwicklungsgeschichte, Bd. 20, 1911/12, Wiesbaden.

25) Gilbert et Lippmann, Le microbisme saliv. normal, France méd. 1886.

26) Giudiceandrea, cit. nach Centralblatt für Pathologie, Band 8, S. 343.

27) Graille, Etudes sur les calculs saliv. du canal de Wharton, Thèse de Paris, 1896.

28) v. Hansemann, 1) Über die Struktur und das Wesen der Gefäßinseln d. Pankreas, Verh. D. path. Ges. Berlin, 1901. — 2) Pankreasveränderungen bei Diabetes, Berliner Klin. Wochenschrift, 1912, Nr. 20.

29) Hanczel, Über Speichelsteinbildung, Wiener Klinische Wochenschrift, 1900, S. 160.

30) Heiberg, Die Krankheiten d. Pankreas, Wiesbaden, 1914.

31) Heineke, Verletzungen und chirurg. Krankheiten der Speicheldrüsen, Deutsche Chir. 32, 2. Hälfte, II. Teil.

32) Helly, 1) Studien über L. J., Archiv für mikr. Anatomie und Entwicklungsgeschichte, Bd. 67, 1906. — 2) Zur Inseltheorie der Zuckerkrankheit. Sitzungsbericht der phys.-med. Gesellschaft zu Würzburg, 1913.

33) Hertel, Beiträge zur normalen und pathalog. Anatomie der L. J. des Pankreas, Diss. Gießen, 1909.

34) v. Herwerden, Über die Beziehungen der L. J. zum übrigen Pankreasgewebe. Anat. Anz. Bd. 42, 1912.

35) Herxheimer 1) Zur Frage des Verhaltens der L. J. im Pankreas bei Diab. mell., Festschrift für Orth, 1903. — 2) Über eine eigentümliche Veränderung des Pankreas, Verh. D. path. Ges. 7. Tagung, 1904. — 3) Über Pankreascirrhose bei Diabetes. Virch. Archiv, Bd. 183, 1906. — 4) Zur Pathologie des Pankreas, Verh. der D. path. Ges., 13. Tagung, 1909.

35) Herxheimer und Carpentier, Über das Verhalten der L. Zellinseln des Pankreas und die Insulinbildung nach Gangunterbindung. Beitr. z. path. Anat. Bd. 76, 1927.

36) Hirschfeld, Weitere Beitr. z. Aetiologie des Diabetes, Berl. Klinische Wochenschrift 1912, Nr. 5.

37) Hulke, 1) Large salivary calculus having as its nucleus a fragment of wood, Transactions of the path. Soc. of London 1873, Bd. 24, S. 88. — 2) Three somewhat uncommon cases of saliv. calc. with remarks, Lancet 1894, 1.

38) Karakascheff, 1) Über das Verhalten der L. J. des Pankreas bei Diab. mell. Deutsch. Arch. für Klin. Med. Bd. 82, 1905. — 2) Neue Beiträge zum Verhalten der L. J. des Pankreas bei Diab. mell. und zu ihrer Entwicklung, ibidem, Bd. 87, 1906.

39) Katz und Winkler, Experim. Studien über die Fettgewebsnekrose des Pankreas. Archiv für Verdauungskrankheiten, Band 14, 1898.

40) Kirkbride, M. B., The Islands of Langerhans after ligation of the pancreatic ducts. Journ. of experim. Med. Bd. 15, 1912.

41) Klebs, Beitrag zur Kenntnis der pathogenen Schizomyceten, Arch. für exper. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5, S. 350

42) K. Koch, 1) Über die Bedeutung der L. J. im menschl. Pankreas, Virch. Arch., Bd. 211, 1913 — 2) Beiträge zur Pathol. d. Bauchspeicheldrüse Virch. Arch. B. 214, 1913.

43) Kretz, Über Gallen- und Pankreassteine, Handbuch der Allgem. Path., Marchand-Krehl, II, 2, Leipzig, 1913.

44) Kroiss, Über die chronische Entzündung der Mundspeicheldrüse und ihrer Ausführungsgänge, Beiträge zur klinischen Chirurgie, 1905, Bd. 47.

45) Krüger, A., Untersuchungen des Pankreas der Knochenfische, Wissenschaftl. Meeresuntersuch. Neue Folge, Bd. 8, 1905, Kiel.

46) Küster, Zur Entwicklungsgeschichte der L. J. im Pankreas beim menschl. Embryo. Archiv für mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Bd. 64, 1904.

47) Küttner, Über entzündliche Tumoren der Submaxillardrüse, Beiträge zur klinischen Chir. 1896, Bd. 15, S. 813.

48) Kyrle, Über die Regenerationsvorgänge im tierischen Pankreas. Archiv für mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte, Bd. 72, 1908.

49) Labbé, Le pancréas des diabétiques. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Bd. 35, 1913.

50) Laguesse, 1) Le pancréas, revue générale d' histologie, publiée par Renant et Regaud, Lyon, 1906. — 2) Sur l'évolution des ilots endocrines dans le pancréas de l'homme adulte. Archiv d'anat. mikros. Paris, Bd. 11, 1909. — 3) Importance des ilots endocrines dans le pancréas et de leur cycle évolutiv. Presse méd. Paris, 1910.

51) Lallemant, Observations de calculs saliv. de la glande sous-max., Loire méd. St. Etienne 1896, 15.

52) Langerhans, P., Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Diss. Berlin, 1869.

53) Lazarus, Beitrag zur Pathologie und Therapie der Pankreaserkrankungen, mit bes. Berücksichtigung der Cysten und Steine. Berlin, 1904.

54) Link, The treatment of chronic pancreatitis by pancreatostomy. Annals of Surgery. 1911.

55) Löwenfeld und Jaffé, Beiträge zur Kenntnis der L. J. im Pankreas. Virch. Arch. Bd. 216, 1914.

56) Lubarsch, Das chromaffine System, Pathologie des Diabetes, Jahresk. f. ärztl. Fortbildung, Januar 1911.

57) Mac Callum, 1) On the relation of the islands of Langerhans to glycosuria, Bull. of John Hopkins hosp., Bd. 20, 1909. — 2) Hypertrophy of the islands of Langerhans in diab. mell. Americ. journ. of med. Sciences, Bd. 133, 1909.

58) Mac Cormick, cit. nach Herxheimer-Carpentier.

59) Macleod, Journal of metabolic research. 2, Nr. 2, Seite 149, 1922.

60) Major, R. H., The path. anat. of the pancreas in diabetes. Journal of med. research., Bd. 31, 1914.

61) Marchand, Nachtrag zur Arbeit Karakascheffs, D. Arch. für klinische Medizin, Bd. 87, 1906.

62) Mâreau, Etude sur les calculs saliv. du canal de Wharton et de la glande sous-max., Thèse de Paris, 1876.

63) Martius, Die L. J. des Pankreas beim Diabetes. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, Bd. 17, 1915.

64) Massaglia, 1) Die L. J. und die Pathogenese des Pankreasdiabetes, Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, Band 16, 1915. — 2) Beiträge zur Kenntnis der Pathogenese des Diab. mell. Centralblatt für Path. Bd. 26, 1915, S. 65/72.

65) v. Mering und Minkowski, Diab. mell. nach Pankreasexstirpation, Archiv für experimentelle Pathologie u. Pharm. Bd. 86, S. 371, 1890.

66) Milne, L. S., und Peters, H., Atrophy of the Pankreas after occlusion of the pancreatic duct, Journ. of med. research. 1912, Bd. 26.

67) Möckel, Über Lithiasis pancreatica, mit 4 eigenen Fällen. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, Bd. 24, 1920.

68) Moldenhauer, Über das Verhalten des Pankreas, insbesondere der L. J. nach Gangunterbindungen. Diss. Bern, 1909.

69) Moynihan, On pancreatic calculus with notes of a case. Lancet 1902, S. 355.

70) Müller, G. P., A case of pancreatic lithiasis with atrophy and lipomatosis of the pancreas, associated with pulmonary tuberculosis, Proceedings of the Path. soc. of Philadelphia 1904.

71) Murphy, F., und Pratt, H. J., Pancreatic transplantations in the spleen. The journ. of experim. med. Band 17, 1913.

72) Opie, E., 1) On the histology of the islands of Langerhans of the pancreas. John Hopkins hosp. Bull. Nr. 114, 1900. — 2) Disease of the pancreas, its cause and nature, Philadelphia, 1910.

73) Opie, L., On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the islands of Langerhans and to diab. mell. The journ. of experim. med., vol. 5, New York 1900/01.

74) Opitz, Über Konkretionen im Pankreas. Diss. Kiel 1900/01

75) Oser, L., Die Erkrankungen des Pankreas, Spez. Path. und Therap. von Nothnagel, 18, 2. Teil, Wien 1898.

76) Pearce, The development of the islands of Langerhans in the human embryo. Americ. journ. of anat. Bd. 2, 1902.

77) Perronne, Un cas de lithiase saliv. des glandes sous-max. et subling. Arch. générale de méd. 1904, 2. S. 2887.

78) Phulpius, cit. nach Lazarus.

79) Pilliet, Double suppuration des glandes sous-max. Bull. de la soc. anat. de Paris 1890, S. 182.

80) Pochon, Beiträge zur Kenntnis der L. J. des Pankreas. Diss. Bern, 1908

81) v. Recklinghausen, K., Beiträge zur Pathologie der menschlichen Bauchspeicheldrüse. Zeitschrift f. Heilkunde (Abt. für pathologische Anatomie), Wien 1905, H. 1.

83) Richet, Des calculs saliv., France méd. 1876, 23.

84) Roberg, Sialolithiasis, Ann. of surg. 1904, Bd. 39.

85) Robson, Majo, The pathologie and surgery of certain diseases of the pancreas, Lancet 1904, Vol. 82.

86) Rosenthal, M., Ein Beitrag zur Kenntnis der Lithiasis pancreatica, Archiv f. Verdauungskrankh. 20, H. 6, 1914.

87) Sauerbeck, L., 1) Die L. J. des Pankreas und ihre Beziehung zum Diab. mell. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie, 1902, 2. Abteilung. — 2) L. J. und Diabetes. Verh. d. D. path. Ges. 7. Tagung 1904. — 3) Die L, J, im normalen und kranken Pankreas des Menschen, inbesondere bei Diabetes mell. Virch. Arch. Bd. 177, Supplement, 1904.

88) Schäfer, Contribution à l'étude de l'anatomie path. de l'évolution et du traitement de la lithiase de la glande sousmax. Thèse de Paris 1905.

89) Schmidt, M. B., Über die Beziehungen der L. J. des Pankreas zum Diab. mell. Münch. Med. Wo. 1902, S. 51/4.

90) Schultze, W., Die Bedeutung der L. J. im Pankreas, Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 56, 1900.

91) Schupmann, Geschichte einer cirrhösen Hypertrophie der Leber und des Pankreas, Hufelands Journal der prakt. Heilkunde 92, 4. Stück.

92) Seyfarth, C., Neue Beiträge zur Kenntnis der L. J. im menschlichen Pankreas und ihrer Beziehung zum Diab. mell. Jena, 1920.

93) Ssobolew, L., 1) Beiträge zur Pankreaspathologie. Centralblatt für pathologische Anatomie. 1912, Bd. 23 und 1913, Bd. 24. — 2) Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Sekretion des Pankreas. Virch. Arch. Bd. 168, 1902.

94) Stoerck, Über Pankreasveränderungen bei Lues congenita. Centralblatt für Pathologie 1905, Bd. 16.

95) Suzuki, Zur Frage der Selbständigkeit der L. J. Diss. Würzburg 1914.

96) Taylor, J. G., A case of syphilis of the pancreas with a pancreatic calculus in the duct. Lancet 2, 1909.

97) Thiroloix, Le diabète pancréatique 1892.

98) Tiberti, Langerhans'sche Inseln und Unterbindung des Pankreasganges, Lo sperimentale, 1908, cit. Centralblatt für Pathologie. Bd. 20, S. 430.

99) Versé, 1) Sitzungsbericht des Ärztlichen Vereins Marburg, Münchener mediz. Wochenschrift, 1925, S. 2215. — 2) Zur Pathologie des Pankreas. Sitzungsbericht des Ärztlichen Vereins zu Kassel. Mitteldeutsches Ärzteblatt 1926, Nr. 22.

100) Visentini, La fonction du pancréas et ses rapports avec la pathogénèse du diabète. Internat. Monatsschrift für Anatomie und Phys. Bd. 31, 1915.

101) Weichselbaum, A., 1) Über die Regeneration der L. J. im menschlichen Pankreas. Sitzungsbericht d. K. Akad. der Wissenschaften in Wien, Math.-Naturw. Klasse, Bd. 117, T. 3, 1908. — 2) Über die Veränderungen des Pankreas bei Diab. mell. ibidem Bd. 119, 3. T. 1910. — 3) Über chronische Pankreatitis bei chronischem Alkoholismus. Wiener klinische Wochenschrift 1912, Nr. 1.

Weichselbaum und Kyrle, Über das Verhalten der L. J. des menschlichen Pankreas im fötalen und postfötalen Leben. Archiv für mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Bd. 74, 1909.

Weichselbaum und Stangel, Zur Kenntnis der feineren Veränderungen des Pankreas bei Diabetes. Wiener klinische Wochenschrift 1901, Nr. 41, und 1902, Nr. 38.

102) Wenzel, Über Pankreassteine. Diss. Halle, 1896.

103) Wilms, Die L. J. des kindlichen Pankreas mit besonderer Berücksichtigung ihrer Zahl. Diss. Bonn 1912.

104) Wilson, An account of a case of extensive disease of the pancreas, Medico-chirurgical transactions, London 1842.

Außerdem finden sich Zusammenstellungen der älteren Literatur des Pankreas bei Oser, Körte (Die chirurgischen Krankheiten und Verletzungen des Pankreas, Deutsche Chirurgie, Bd. 45, 1898) und bei Lazarus; Heiberg und Seyfarth haben auch die neuere Literatur mitberücksichtigt.

Lebenslauf.

Am 8. April 1902 wurde ich, Friedrich Wilhelm Schmitt, zu Wiesbaden als Sohn des Bäckermeisters Eduard Schmitt und seiner Ehefrau Wilhelmine, geb. Echternach, geboren. Nach vierjährigem Unterricht in der Vorschule besuchte ich ab 1912 das staatliche Realgymnasium zu Wiesbaden, das ich Ostern 1921 mit dem Zeugnis der Reife verließ, um Medizin zu studieren. Meine drei ersten Semester verbrachte ich an der Universität Frankfurt a. M., die beiden folgenden in Tübingen, wo ich zu Beginn des W.-S. 1923/24 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Dem klinischen Studium widmete ich mich an den Universitäten Tübingen, Freiburg i. B. und Frankfurt a. M. Am 15. Mai 1926 bestand ich in Frankfurt a. M. vor der ärztlichen Prüfungskommission das medizinische Staatsexamen. Mein praktisches Jahr absolvierte ich an folgenden Instituten: 1 Monat an der Universitätsklinik zu Frankfurt a. M. (Direktor: Geh. Hofrat L. Seitz), 7 Monate am Elisabeth-Diakonissen- und Krankenhaus zu Berlin (Chefarzt: Prof. H. Burghart). Die restlichen 4 Monate verbrachte ich am Pathologischen Institut Marburg (Direktor: Prof. Dr. M. Versé), wo ich zur Zeit als Volontärassistent noch tätig bin.

Als Lehrer verehre ich:

in Frankfurt a. M.: Bethe, Bluntschli, v. Braun, Embden, Hertwig, Möbius, Wachsmuth, Wegner, zur Strassen;

in Tübingen: Heidenhain, Lehmann, Tierfelder, Trendelenburg, Gaupp, Jakoby, Jüngling, Linser, A. Mayer, O. Müller, Perthes †, Schminke, Vogt, Wolf;

in Freiburg: Axenfeld, de la Camp †, Walter Koch, Lexer, Opitz †, P. Trendelenburg, Uhlenhut;

in Frankfurt a. M.: v. Bergmann, B. Fischer-Wasels, Herxheimer, Kleist, Lipschitz, Ludloff, v. Mettenheim, Neisser, Schmieden, Schnaudigel, Seitz, Spieß, Strasburger, Voss, Wegner;

in Marburg: Versé.